

Aus der Klinik für Gastroenterologie, Infektiologie und Rheumatologie
der Medizinischen Fakultät Charité – Universitätsmedizin Berlin

DISSERTATION

Prädiktion der spinalen radiografischen Progression bei Patienten
mit radiografischer axialer Spondyloarthritis unter TNF-
Inhibitortherapie durch Serumbiomarker

Prediction of spinal radiographic progression in patients with
radiographic axial spondyloarthritis under TNF inhibitor therapy
with serum biomarkers

zur Erlangung des akademischen Grades
Doctor medicinae (Dr. med.)

vorgelegt der Medizinischen Fakultät
Charité – Universitätsmedizin Berlin

von

Laura Josephine Gellert

Datum der Promotion:03.03.2023.....

Vorwort

Teilergebnisse der Arbeit wurden veröffentlicht in:

1. Rademacher J, Siderius M, Gellert L, Wink FR, Verba M, Maas F, Tietz LM, Poddubnyy D, Spoorenberg A, Arends S.

Baseline serum biomarkers of inflammation, bone turnover and adipokines predict spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis patients on TNF inhibitor therapy. Semin Arthritis Rheum. 2022 Feb 2;53:151974. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151974. Epub ahead of print. PMID: 35150984.

Des Weiteren wurden Teilergebnisse vorab im Rahmen wissenschaftlicher Kongresse veröffentlicht:

1. Posterpräsentation auf dem ACR Annual Meeting 2020, virtual, 5.-9.11.2020:

“Baseline Serum Biomarker Levels Predict Spinal Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis Patients on TNF Inhibitor Therapy”

Judith Rademacher, Mark Siderius, Laura Gellert, Freke R Wink, Maryna Verba, Fiona Maas, Lorraine M Tietz, Denis Poddubnyy, Anneke Spoorenberg and Suzanne Arends

2. Posterpräsentation auf dem Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2021 02.06.-05.06.2021

„Baseline calprotectin and visfatin levels predict radiographic spinal progression after 2 years in ankylosing spondylitis patients on TNF inhibitor therapy“

Judith Rademacher, Mark Siderius, Laura Gellert, Freke R Wink, Maryna Verba, Fiona Maas, Lorraine M Tietz, Denis Poddubnyy, Anneke Spoorenberg and Suzanne Arends

3. Posterpräsentation auf dem Deutschen Rheumatologiekongress DGRh 2021, 15.-18.09.2021:

„Baseline calprotectin and visfatin levels predict radiographic spinal progression after 2 years in ankylosing spondylitis patients on TNF inhibitor therapy“

Judith Rademacher, Mark Siderius, Laura Gellert, Freke R Wink, Maryna Verba, Fiona Maas, Lorraine M Tietz, Denis Poddubnyy, Anneke Spoorenberg and Suzanne Arends

Inhaltsverzeichnis

Vorwort	2
Tabellenverzeichnis	6
Abbildungsverzeichnis	7
Abkürzungsverzeichnis	8
Zusammenfassung	10
Abstract	12
1. Einleitung	13
1.1 Definition der axialen Spondyloarthritis	13
1.2 Epidemiologie	13
1.3 Pathogenese und Knochenstoffwechsel	14
1.3.1 Genetik	14
1.3.2 Immunsystem	15
1.3.3 Beteiligung des Gastrointestinaltraktes	15
1.3.4 Knochenstoffwechsel	16
1.4 Klinik	16
1.4.1 Extramuskuloskelettale Manifestationen	17
1.5 Diagnostik	18
1.5.1 Klassifikationskriterien	19
1.5.2 Bildgebende Verfahren in der Diagnostik	21
1.5.3 Laborparameter in der Diagnostik	23
1.6 Therapie der Axialen Spondyloarthritis	24
1.7 Radiografische Progression	25
1.7.1 Prognosefaktoren der Radiografischen Progression	26
1.7.2 NSAR und radiografische Progression	26
1.7.3 TNF α -Inhibitoren und radiografische Progression	27
1.7.4 IL-17-Inhibitoren und radiografische Progression	27
1.8 Biomarker	27
1.8.1 MMP-3	28
1.8.2 Calprotectin	28
1.8.3 VEGF	29
1.8.4 Leptin	29
1.8.5 Visfatin	30
1.8.6 Sclerostin	30
1.8.7 SAA	31
1.8.8 HMW-Adiponektin	31
1.8.9 PIINP	32
1.8.10 RANKL	32
1.8.11 OPG	32
1.8.12 BMP-2	33
1.8.13 NTx	33
1.9 Fragestellung	33
2. Methodik	35

2.1 Studiendesign.....	35
2.1.1 PatientInnenkohorte.....	35
2.1.2 Materialgewinnung der Blutproben und Lagerung.....	36
2.2 Biomarkerbestimmung.....	36
2.2.1 Eingesetzte ELISAs.....	36
2.2.2 Zusätzliche Materialien.....	37
2.2.3 Prinzip des Sandwich ELISAs.....	38
2.2.4 Allgemeine Durchführung aller ELISAs.....	39
2.2.5 Anleitung ELISA Visfatin.....	40
2.2.6 Anleitung ELISA Sclerostin.....	41
2.2.7 Anleitung ELISA SAA.....	42
2.2.8 Anleitung ELISA HMW-Adiponektin.....	43
2.2.9 Anleitung ELISA PIINP.....	44
2.2.10 Anleitung ELISA OPG.....	45
2.2.11 Anleitung ELISA RANKL.....	46
2.2.12 Anleitung ELISA BMP-2.....	47
2.2.13 Anleitung ELISA NTx.....	48
2.2.14 Bestimmung der Serumkonzentrationen.....	49
2.3 Auswertung der Serumproben.....	50
2.4 Statistik.....	51
3. Ergebnisse:.....	52
3.1 Kohortencharakterisierung.....	52
3.2 Analyse der Untergruppen.....	53
3.2.1 Vergleich Progressoren und Nicht-Progressoren nach 2 Jahren.....	53
3.2.2 Vergleich Progressoren und Nicht-Progressoren nach 4 Jahren.....	56
3.2.3 Vergleich Progressoren und Nicht-Progressoren nach 6 Jahren.....	58
3.3 Veränderung der Biomarkerkonzentrationen über die Zeit unter TNF α - Inhibitortherapie.....	61
3.3.1 Konzentrationen der Biomarker zu den verschiedenen Zeitpunkten.....	61
3.3.2 Konzentrationsverlauf der Biomarker über die Zeit.....	63
3.4 Zusammenhänge von Biomarkern und PatientInnencharakteristika.....	65
3.4.1 CRP und Biomarker.....	65
3.4.2 ASDAS und Biomarker.....	66
3.4.3 BASDAI und Biomarker.....	68
3.4.4 BMI und Biomarker.....	69
3.4.5 Geschlecht und Biomarker.....	70
3.4.6 CED und Biomarker.....	71
3.5 Logistische Regression zur Überprüfung des Zusammenhanges zur radiografischen Progression.....	73
3.5.1 Zusammenhang klinischer Parameter mit der radiografischen Progression nach 2 Jahren.....	73
3.5.2 Zusammenhang klinischer Parameter mit der radiografischen Progression nach 4 Jahren.....	74
3.5.3 Zusammenhang klinischer Parameter mit der radiografischen Progression nach 6 Jahren.....	75

3.5.4 Zusammenhang der Biomarkerkonzentrationen zur radiografischen Progression nach Δ mSASSS	76
3.5.5 Zusammenhang der Biomarkerkonzentrationen zur radiografischen Progression nach Syndesmophytenbildung.....	77
3.5.6 Zusammenhang der Biomarkerverläufe zur radiografischen Progression nach Δ mSASSS.....	79
3.5.7 Zusammenhang der Biomarkerverläufe zur radiografischen Progression nach Syndesmophytenneubildung.....	80
3.5.8 Zusammenhang der Biomarkerkombinationen zur radiografischen Progression.....	82
3.6 ROC-Analyse	84
3.6.1 Vorhersage Progression nach 2 Jahren nach Δ mSASSS	84
3.6.2 Vorhersage Progression nach 2 Jahren nach Syndesmophytenneubildung .	85
3.6.3 Vorhersage Progression nach 4 Jahren nach Δ mSASSS	86
3.6.4 Vorhersage Progression nach 6 Jahren nach Δ mSASSS	87
3.6.5 Vorhersage Progression nach 6 Jahren nach Syndesmophytenneubildung .	88
4. Diskussion	91
4.1 Unterschiede Progressoren und Nicht-Progressoren.....	91
4.2 Veränderung der Biomarkerkonzentrationen unter TNF α -Inhibitorthherapie	93
4.3 Biomarkerkonzentrationen in Abhängigkeit des Geschlechts, CRP, ASDAS, BASDAI, BMI und CED	95
4.4 Prädiktion radiografischer Progression	97
4.4.1 Klinische Parameter zur Prädiktion radiografischer Progression.....	97
4.4.2 Biomarker zur Prädiktion radiografischer Progression.....	97
4.4.3 Biomarkerverläufe zur Prädiktion der radiografischen Progression.....	101
4.5 Stärken und Limitationen.....	102
4.6 Ausblick.....	103
Literaturverzeichnis	104
Eidesstattliche Versicherung	116
Anteilerklärung an etwaigen erfolgten Publikationen.....	117
Lebenslauf.....	119
Publikationsliste.....	120
Danksagung	121

Tabellenverzeichnis

Tabelle 1: Beurteilung des Iliosakralgelenks anhand der modifizierten New York Kriterien.....	22
Tabelle 2 Scoring der lumbalen/ zervikalen Wirbelsäule nach mSASSS.....	22
Tabelle 3: Anzahl ausgewerteter Serumproben für Biomarker.....	50
Tabelle 4: PatientInnencharakteristika zur Baseline.....	53
Tabelle 5 PatientInnencharakteristika Progressoren und Nicht-Progressoren nach 2 Jahren.....	55
Tabelle 6 Biomarkerkonzentrationen im Durchschnitt der Progressoren und Nicht-Progressoren nach 2 Jahren.....	56
Tabelle 7 PatientInnencharakteristika Progressoren und Nicht-Progressoren nach 4 Jahren.....	57
Tabelle 8 Biomarkerkonzentrationen im Durchschnitt der Progressoren und Nicht-Progressoren nach 4 Jahren.....	58
Tabelle 9 PatientInnencharakteristika Progressoren und Nicht-Progressoren nach 6 Jahren.....	60
Tabelle 10 Biomarkerkonzentrationen im Durchschnitt der Progressoren und Nicht-Progressoren nach 6 Jahren.....	61
Tabelle 11 Logistische Regression nach 2 Jahren.....	73
Tabelle 12 Logistische Regression nach 4 Jahren.....	74
Tabelle 13 Logistische Regression nach 6 Jahren.....	75
Tabelle 14 Zusammenhang der Biomarker zur radiografischen Progression zur Baseline nach Δ mSASSS nach 2,4 und 6 Jahren.....	77
Tabelle 15 Zusammenhang der Biomarker zur radiografischen Progression zur Baseline nach Syndesmophytenneubildung nach 2,4 und 6 Jahren.....	78
Tabelle 16 Zusammenhang der Differenz der Biomarker zur radiografischen Progression nach Δ mSASSS nach 2, 4 und 6 Jahren.....	80
Tabelle 17 Zusammenhang der Differenz der Biomarker zur radiografischen Progression nach Syndesmophytenneubildung nach 2,4 und 6 Jahren.....	81
Tabelle 18 Zusammenhang der Kombination von Biomarkern zur radiografischen Progression.....	83
Tabelle 19 Zusammenhang der Kombination von Biomarkern zur radiografischen Progression.....	84
Tabelle 20: Ergebnisse ROC-Analyse.....	90

Abbildungsverzeichnis

Abbildung 1: ASAS-Klassifikationskriterien.....	20
Abbildung 2: Modifizierte New-York-Kriterien.....	21
Abbildung 3: Prinzip Sandwich ELISA.....	39
Abbildung 4: Verlauf der Biomarkerkonzentrationen unter TNF α -Inhibitortherapie.....	62
Abbildung 5: Verlauf der Biomarkerkonzentrationen unter TNF α -Inhibitortherapie.....	64
Abbildung 6: Zusammenhang der Biomarker zur Baseline mit CRP.....	66
Abbildung 7: Zusammenhang der Biomarker zur Baseline mit ASDAS.....	67
Abbildung Nr.8 Zusammenhang der Biomarker zur Baseline mit BASDAI.....	69
Abbildung Nr.9 Zusammenhang der Biomarker zur Baseline mit BMI.....	70
Abbildung 10: Biomarkerkonzentrationen nach Geschlecht zur Baseline.....	71
Abbildung 11: Biomarkerkonzentrationen nach dem Vorliegen einer CED zur Baseline	72
Abbildung 12: ROC Analyse Biomarker mit klinischen Parametern multivariabel zur Vorhersage Progression nach 2 Jahren nach Δ mSASSS.....	85
Abbildung 13: ROC Analyse Biomarker zur Vorhersage Progression nach 2 Jahren nach Syndesmophytenneubildung.....	86
Abbildung 14: ROC Analyse Biomarker zur Vorhersage Progression nach 4 Jahren nach Δ mSASSS.....	87
Abbildung 15: ROC Analyse Biomarker zur Vorhersage Progression nach 6 Jahren nach Δ mSASSS.....	88
Abbildung 16: ROC Analyse Biomarker zur Vorhersage Progression nach 6 Jahren nach Syndesmophytenneubildung.....	89

Abkürzungsverzeichnis

ACR	American College of Rheumatology
AS	Ankylosierende Spondylitis
ASAS	Assessment of SpondyloArthritis international Society
ASDAS	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score
ASDAS-CrP	Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score C-reaktives Protein
AUC	Area under the Curve
ax-SpA	axiale Spondyloarthritis
BASDAI	Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index
BASFI	Bath Ankylosing Spondylitis Functioning Index
BASMI	Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index
bDMARD	biological Disease Modifying Antirheumatic Drug
BL	Baseline
BMI	Body Mass Index
BMP	Bone Morphogenic Protein
BSG	Blutsenkungsgeschwindigkeit
CED	chronisch-entzündliche Darmerkrankung
CRP	C-reaktives Protein
DESIR	Devenir des Spondyloarthropathies Indifférenciées Récentes
DGRh	Deutsche Gesellschaft für Rheumatologie
ELISA	Enzyme Linked Immunosorbent Assay
ERAP	Endoplasmatic reticulum aminopeptidase
ESR	Erythrozytensedimentationsrate
GDA	Global Disease Activity
GESPIC	German Spondyloarthritis Inception Cohort
GLAS	Groningen Leeuwarden Axial Spondyloarthritis
h	hour (Stunde)
HLA	Histokompatibilitätskomplex
HMW-Adiponektin	High-Molecular-Weight-Adiponektin
IL	Interleukin
LRP	Lipoprotein-Rezeptor
MHC	Major Histocompatibility Complex
min	Minute
MMP	Matrix-Metalloproteinase
MRT	Magnetresonanztomografie
mSASSS	Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Score
Nampt	nicotinamide phosphoribosyltransferase
nr-axSpA	nicht-radiografische axiale Spondyloarthritis
NSAR	Nicht-Steroidale Antirheumatika
NTx	N-Telopeptid des Typ I Kollagens
OPG	Osteoprotegerin
OR	Odds Ratio
PBEF	pre-B-cell colony enhancing factor

PBS	Phosphate buffered Saline
PIINP	N-terminal Propeptid des Typ II Kollagens
RANKL	receptor-antagonist of NF-kB-Ligand
r-axSpA	radiografische axiale Spondyloarthritis
ROC	Receiver Operating Characteristic
SAA	Serum Amyloid A
SpA	Spondyloarthritis
STD	Standardabweichung
STIR	Short tau inversion recovery
Streptavidin-HRP	Streptavidin horse-raddish peroxidase
TGF-Beta	Transforming-Growth-Factor Beta
TMB	Tetramethylbenzidin
TNF α	Tumor-Nekrosefaktor α
VAS	Visuelle Analog Skala
VEGF	Vascular Endothelial Growth Factor
Wnt	Wingless und Int-1

Zusammenfassung

Bei der axialen Spondyloarthritis (ax-SpA) handelt es sich um eine chronisch-entzündliche, rheumatische Erkrankung. Das Hauptsymptom ist ein entzündlicher Rückenschmerz, vorrangig im lumbalen Teil der Wirbelsäule, wobei auch systemische Manifestationen wie chronisch-entzündliche Darmerkrankungen (CED), Psoriasis etc. möglich sind. Im Verlauf kommt es zusätzlich zum inflammatorischen Geschehen, zu vermehrt strukturellen Veränderungen des skelettalen Systems mit Osteopenie, osteophytären Anbauten, Syndesmophyten und einer zunehmenden Versteifung der Wirbelsäule. Um PatientInnen mit einem erhöhten Risiko für eine schnelle Progression der Erkrankung frühzeitig zu identifizieren, wurden verschiedene Biomarker auf eine mögliche Prädiktion dieser Progression untersucht.

Methodik: Hierfür wurden 137 PatientInnen mit einer radiografischen axialen Spondyloarthritis unter TNF α -Inhibitortherapie aus der Groningen Leeuwarden Axial Spondyloarthritis (GLAS) -Kohorte in die Studie eingeschlossen. Zur Baseline, sowie nach 2, 4 und 6 Jahren erfolgten Röntgenaufnahmen und zu Beginn, nach 3 Monaten, 2 und 6 Jahren Blutentnahmen. Eine radiografische Progression wurde entweder als Differenz des Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Score (mSASSS) ≥ 2 nach 2 Jahren, ≥ 4 nach 4 Jahren und ≥ 4 nach 6 Jahren oder als Syndesmophytenneubildung ≥ 1 nach 2 Jahren, ≥ 2 nach 4 und ≥ 2 nach 6 Jahren definiert. Die Seren der PatientInnen wurden mittels Sandwich-ELISAs auf die Konzentrationen von 10 Biomarkern untersucht: Matrixmetalloproteinase-3 (MMP-3), Calprotectin, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Leptin, Visfatin, Sclerostin, Serum Amyloid A (SAA), High-Molecular-Weight-Adiponektin (HMW-Adiponektin), N-terminal Propeptid des Typ II Kollagens (PIINP) und Osteoprotegerin (OPG). Der Zusammenhang zwischen radiografischer Progression und den einzelnen Biomarkern, Biomarkerkombinationen und Biomarkerverläufen wurde mittels logistischer Regressionsanalyse und Receiver Operating Characteristic (ROC)-Analyse analysiert.

Ergebnisse: Calprotectin und Visfatin zeigten eine signifikante Assoziation mit der radiografischen Progression nach 2 Jahren, Leptin eine signifikante Assoziation mit der radiografischen Progression nach 4 Jahren und Leptin und MMP-3 eine signifikante Assoziation mit der radiografischen Progression nach 6 Jahren. Die Biomarkerverläufe von Visfatin und Leptin über den Zeitraum von 2 Jahren wiesen ebenfalls signifikante Ergebnisse auf.

Schlussfolgerung: Die Biomarker Visfatin, Calprotectin, Leptin und MMP-3 sind mit einer spinalen radiografischen Progression assoziiert.

Abstract

Axial spondyloarthritis is a chronic, inflammatory rheumatic disease. The main symptom of the disease is inflammatory back pain, although extra-musculoskeletal manifestations such as inflammatory bowel disease or psoriasis might also be present. While the disease is progressing, structural changes of the skeletal systems detectable by X-rays (such as syndesmophytes) may occur. This work was aimed at identification of biomarkers with predictive value regarding radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis.

Method: A total of 137 patients with radiographic axial spondyloarthritis under treatment with TNF α -blockers from the Groningen Leeuwarden Axial Spondyloarthritis (GLAS) cohort were included. At Baseline, after 2, 4 and 6 years X-rays were performed and after 3 month, 2 and 6 years blood samples taken. A radiographic progression was either defined as a difference of the Modified Stoke Ankylosing Spondylitis Score (mSASSS) ≥ 2 after 2 years, ≥ 4 after 4 years or ≥ 4 after 6 years or due to syndesmophyte formation ≥ 1 after 2 years, ≥ 2 after 4 years or ≥ 2 after 6 years. The patient's serum samples were evaluated on biomarker concentrations via Sandwich-ELISAs for the following 10 biomarkers: Matrixmetalloproteinase-3 (MMP-3), Calprotectin, Vascular Endothelial Growth Factor (VEGF), Leptin, Visfatin, Sclerostin, Serum Amyloid A (SAA), High-Molecular-Weight-Adiponektin (HMW-Adiponektin), N-terminal propeptid of type II collagen (PIINP) and Osteoprotegerin (OPG). The association of radiographic spinal progression and the single biomarkers and biomarker combinations were analysed with logistics regression and Receiver Operating Characteristic (ROC) analysis.

Results: Calprotectin and Visfatin showed a significant association with radiographic progression after 2 years, Leptin a significant association with radiographic progression after 4 years and MMP-3 and Leptin a significant association with the radiographic progression after 6 years. Changes of the serum level of Visfatin and Leptin over the time of 2 years showed a significant association with radiographic spinal progression as well.

Conclusion: The biomarkers Visfatin, Calprotectin, Leptin and MMP-3 are associated with spinal radiographic progression.

1. Einleitung

1.1 Definition der axialen Spondyloarthritis

Bei den Spondyloarthritiden handelt es sich um eine Gruppe von entzündlichen, rheumatischen Erkrankungen (Kiltz et al., 2014, Sieper und Poddubnyy, 2017). Sie werden in die axiale und periphere Spondyloarthritis unterteilt (Sieper und Poddubnyy, 2017, Kiltz et al., 2014). Die Erkrankungsgruppe umfasst auch die Psoriasisarthritis, die mit CEDs assoziierten Arthritiden und die reaktive Arthritis, wobei es oft zu Überlappungen der verschiedenen Krankheitsbilder kommt (Robinson et al., 2021, Sieper and Poddubnyy, 2017). Den Untergruppen gemein ist die Assoziation mit einer Variante eines Major Histocompatibility Complex (MHC)-Klasse-1-Antigen, dem Histokompatibilitätskomplex (HLA)- B27, welches bei 80-90% der Betroffenen vorliegt (Kiltz et al., 2014, Thomas and Brown, 2010).

Die axiale Spondyloarthritis kann anhand der modifizierten New York-Kriterien weiter in die radiografische axiale Spondyloarthritis (r-axSpA), welche auch als ankylosierende Spondylitis (AS) bezeichnet wird und die nicht-radiografische axiale Spondyloarthritis (nr-axSpA) eingeteilt werden (Sieper and Poddubnyy, 2017, Robinson et al., 2021). Die nr-axSpA kann als mildere Verlaufsform bzw. als Frühstadium der axialen Spondyloarthritis gewertet werden und sich im Verlauf zur radiografischen axialen Spondyloarthritis entwickeln (Sieper and Poddubnyy, 2017). Das Leitsymptom der axialen Spondyloarthritis ist der entzündliche Rückenschmerz (Kiltz et al., 2014).

1.2 Epidemiologie

Die Prävalenz der axialen Spondyloarthritis liegt zwischen 0,4-2% weltweit bzw. 0,3-0,5% in Deutschland (Kiltz et al., 2014). Populationen mit einer höheren Gesamtprävalenz der HLA-B27 -Variante des MHC-I-Moleküls in der Bevölkerung, weisen auch korrelierend höhere Prävalenzen an Spondyloarthritiden auf (Stolwijk et al., 2016).

Männer sind mit einem Verhältnis von 2:1 häufiger von der r-axSpA betroffen, während von der nr-axSpa beide Geschlechter im selben Verhältnis betroffen sind (Martin Rudwaleit, 2009, Sieper and Poddubnyy, 2017). Frauen weisen einen späteren Krankheitsbeginn und eine höhere Krankheitslast bei geringeren röntgenologischen

Veränderungen auf (A. Tournadre, 2013, Kiltz et al., 2014, van der Horst-Bruinsma et al., 2013).

Die Erkrankung manifestiert sich meist zwischen dem 20. und 30. Lebensjahr (Kiltz et al., 2014, Sieper and Poddubnyy, 2017). PatientInnen mit einem positiven HLA-B27 Antigen zeigen einen circa 5 Jahre früheren Krankheitsbeginn (Martin Rudwaleit, 2009).

1.3 Pathogenese und Knochenstoffwechsel

Die Pathogenese der axialen Spondyloarthritis ist noch nicht vollständig verstanden. Mehrere Faktoren, die Teilaspekte dieser erklären sind jedoch identifiziert:

1.3.1 Genetik

Viele PatientInnen weisen eine genetische Prädisposition für die Erkrankung der Spondyloarthritis auf. In Zwillingsstudien zeigte sich eine Erkrankungskonkordanz von ca. 90% (Brown et al., 1997). Mehrere verantwortliche Gene wurden identifiziert: Vorrangig zu nennen ist hier erneut der Polymorphismus des HLA-B27 Moleküls, welches als MHC-Klasse-I Komplex Antigene zur Erkennung durch zytotoxische T-Zellen präsentiert (Sieper and Poddubnyy, 2017). Ebenfalls assoziiert sind genetische Polymorphismen der Endoplasmatic Reticulum Aminopeptidasen 1 und 2 (ERAP-1 und -2) (Sieper and Poddubnyy, 2017). Es handelt sich um Proteine der Familie der Zink-Metallopeptidasen, welche Peptide, die anschließend über MHC-Klasse-1 Komplexe präsentiert werden, fragmentieren (Sharip and Kunz, 2020). Nach HLA-B27 ist der ERAP-1 und -2 Polymorphismus der am zweithäufigsten assoziierte, genetische Polymorphismus (Evans et al., 2011). Gemeinsam erklären sie 70% der genetischen Prädisposition der Erkrankung (Brown, 2008, Sharip and Kunz, 2020). Somit scheint eine veränderte Antigenpräsentation durch gestörte Proteinfaltung und -funktion der eben Genannten, die Entwicklung von Autoimmunität zu begünstigen (Sieper and Poddubnyy, 2017). Ein weiteres wichtiges Gen, welches in die Pathogenese der Erkrankung involviert ist, kodiert für den Interleukin-23 Rezeptor (Sieper and Poddubnyy, 2017). Dieser stimuliert T-Helferzellen und modelliert somit ebenfalls die Immunantwort (Brown et al., 1997, Ellinghaus et al., 2016, Sieper and Poddubnyy, 2017).

1.3.2 Immunsystem

Veränderungen der Immunantwort im Rahmen von Entzündungsreaktionen nehmen eine wichtige Rolle im Krankheitsverständnis der axSpA ein. Hier zu nennen ist zunächst der Einfluss des Zytokins Tumor-Nekrosefaktor- α (TNF- α). In Biopsien des Iliosakralgelenks von PatientInnen mit r-axSpA zeigte sich eine vermehrte Expression des Entzündungsmediators, sowie eine vermehrte Infiltration von T-Zellen und Makrophagen (Braun et al., 1995). TNF α ist ein stark proinflammatorisches Zytokin, welches über verschiedene Signalwege zu Entzündungszeichen wie Ödembildung, Leukozytenadhäsion und oxidativem Stress des Gewebes beiträgt (Zelová and Hošek, 2013). Dies könnte eine Erklärung für die erfolgreich bei Spondyloarthritis eingesetzte Biologikatherapie mit TNF α -Inhibitoren bieten (Braun et al., 1995).

Des Weiteren ist der Interleukin-23/ Interleukin-17-Weg bedeutsam: Interleukin-17 wird im Gewebe von PatientInnen mit axSpA vermehrt von Mastzellen und Granulozyten sezerniert (Appel et al., 2011). Das Interleukin wird über die Aktivierung von T-Zellen durch Interleukin-23 gebildet und scheint eine wichtige Rolle in den ablaufenden Entzündungsprozessen bei der Erkrankung zu spielen (Sieper and Poddubnyy, 2017). So führt eine Überexpression von Interleukin-23 im Mausmodell zu einer für die axSpA typischen Manifestation, der Enthesitis, bei den Versuchstieren (Reinhardt et al., 2016). Zudem ist Interleukin-17 am Knochenstoffwechsel beteiligt, indem es den Knochenaufbau über den Wingless Int-1(Wnt) -Signalweg hemmt (Uluçkan et al., 2016).

1.3.3 Beteiligung des Gastrointestinaltraktes

Bei 15-20% der PatientInnen mit axialer Spondyloarthritis besteht eine Assoziation mit CEDs, Psoriasis oder Reaktiver Arthritis (Rudwaleit et al., 2009a). Höchstwahrscheinlich ist die Überlappung von noch größerem Ausmaß, da bei vielen PatientInnen subklinische Verläufe vorliegen (Sieper and Poddubnyy, 2017). 60% der PatientInnen mit Spondyloarthritis weisen beispielsweise eine subklinische Darmmukosaentzündung auf (Mielants et al., 1996). Eine abnehmende Barrierefunktion von Haut und Darm, könnte zu einem vermehrten Durchtritt von Mikroorganismen und einer daraus resultierenden veränderten Immunantwort führen und zur Pathogenese all dieser Erkrankungen beitragen (Sieper and Poddubnyy, 2017). Das intestinale Mikrobiom selbst scheint zudem von Bedeutung. In der Studie von *Costello et al.* unterschied sich die mikrobiologische

Besiedlung des terminalen Ileums bei PatientInnen mit r-axSpA signifikant von der gesunder ProbandInnen (Costello et al., 2015). Es kam zum vermehrten Auftreten verschiedener Bakterienfamilien, wie Lachnospiraceae, Ruminococcaceae etc. (Costello et al., 2015).

1.3.4 Knochenstoffwechsel

Spondylarthritiden manifestieren sich zunächst mit Entzündungen an verschiedenen Körperregionen, meist dem Iliosakralgelenk, der Wirbelsäule und Enthesen (Sieper and Poddubnyy, 2017). Insbesondere der Knorpel-Knochenübergang ist betroffen (Sieper and Poddubnyy, 2017). Im Verlauf der Erkrankung kommt es zunehmend zu strukturellen Veränderungen, wobei osteodestruktive und osteoproliferative Prozesse gleichzeitig ablaufen (Kiltz et al., 2014). Die Knochenneubildungen entstehen vorrangig an Iliosakralgelenk und Wirbelsäule, wobei es sich bei letzteren um sogenannte Syndesmophyten handelt (Sieper and Poddubnyy, 2017). Diese entstehen vermutlich als überschießende Reperaturantwort auf strukturelle Läsionen (Lories, 2011). Diese Umbauvorgänge sind teils durch mechanischen Stress auslösbar, wodurch sich die vorrangige Manifestation der Erkrankung an der physikalisch starkem Stress ausgesetzten Wirbelsäule erklären lassen könnte (Sieper and Poddubnyy, 2017).

Bei Betrachtung des Knochenstoffwechsel ist der Wnt-Signalweg von besonderer Bedeutung. Wnt führt zu einer Differenzierung von Osteoblasten und verhindert die Apoptose von Osteoblasten und -klasten (Guañabens et al., 2014). Die Moleküle Dickkopf-1 und Sclerostin wirken antagonistisch auf den Wnt-Signalweg und hemmen so die Knochenneubildung (Guañabens et al., 2014). PatientInnen mit r-axSpA wiesen veränderte Konzentrationen von Molekülen des Wnt-Signalweges auf (Lories, 2011). Zudem gab es einen Zusammenhang zur Ausprägung der Erkrankung, da PatientInnen mit geringeren Konzentrationen an Sclerostin und Dickkopf-1 eine höhere Anzahl an Syndesmophyten aufwiesen (Lories, 2011, Appel et al., 2009, Heiland et al., 2012).

1.4 Klinik

Im Vordergrund der Symptomatik der PatientInnen mit axialer Spondyloarthritis steht meist ein entzündlicher Rückenschmerz (Kiltz et al., 2019). Bei diesem handelt es sich um einen chronischen Rückenschmerz mit Lokalisation im lumbalen Bereich und schleichendem Beginn (Sieper et al., 2009). Bewegung lindert und Immobilität

verschlimmert die Schmerzsymptomatik (Sieper et al., 2009). Der Rückenschmerz manifestiert sich in der Regel im Alter unter 40 Jahren, tritt nächtlich auf und geht mit einer morgendlichen Steifigkeit einher (Sieper et al., 2009). Eine einheitliche Definition des Begriffes liegt nicht vor, jedoch ähneln sich die meisten Klassifikationen in den eben erläuterten Punkten (Sieper and Poddubnyy, 2017).

Im Verlauf der Erkrankung kommt es neben den entzündlichen Veränderungen, zu vermehrten osteophytären Anbauten an den Wirbelkörpern, sogenannten Syndesmophyten, was zu einer zunehmenden Versteifung der Wirbelsäule und in Vollaussprägung zu einer „Bambusstabwirbelsäule“ führt (Kiltz et al., 2014). Dies geht für die PatientInnen mit deutlichen Einschränkungen in Mobilität und Belastbarkeit einher (Kiltz et al., 2014). Meist sind das Iliosakralgelenk und die lumbalen Anteile der Wirbelsäule betroffen, aber an der gesamten Wirbelsäule ist eine Manifestation möglich (Kiltz et al., 2014, Sieper and Poddubnyy, 2017). Die Abgrenzung zum häufigeren, chronisch degenerativen Rückenschmerz ist essenziell. Durch die häufig jedoch unspezifische Klinik der PatientInnen kommt es oft zu Verzögerungen in der Diagnostik oder Fehldiagnosen (Kiltz et al., 2014).

Periphere Manifestationen der ax-SpA sind ebenfalls häufig (Sieper and Poddubnyy, 2017). Bei 30-50% der PatientInnen liegt eine Arthritis (meist als asymmetrische Oligoarthritis der unteren Extremität) oder Enthesitis vor (Braun and Sieper, 2007, Kiltz et al., 2014, Sieper and Poddubnyy, 2017). Enthesitiden können den gesamten Körper betreffen, am häufigsten sind jedoch die Sehnenansätze von Hüfte, Schulter, Ferse und Ellenbogen entzündet (Kiltz et al., 2014, Maksymowych et al., 2009). Ihr Auftreten ist mit der Krankheitsaktivität korreliert (Braun and Sieper, 2007). Ein weiteres, eher seltenes Symptom ist die Daktylitis, welche jedoch mit einer erhöhten Wahrscheinlichkeit eines für r-axSpA auffälligen MRTs in der ESPeranza Kohorte einherging (Kiltz et al., 2014, Navarro-Compán et al., 2015). Ein Großteil der PatientInnen leidet zudem unter einer Osteopenie, ein Teil sogar an osteoporotischen Veränderungen (Karberg et al., 2005).

1.4.1 Extramuskuloskelettale Manifestationen

Bei 40% der PatientInnen mit Axialer Spondyloarthritis treten extramuskuloskelettale Manifestationen auf (Kiltz et al., 2014). Am häufigsten ist eine Augenbeteiligung mit einer akuten, anterioren Uveitis, gefolgt von Hautbeteiligungen als Psoriasis und Darmbeteiligungen mit einer CED (Brophy and Calin, 2001). Auch kardiale

Manifestationen, wie Aortitiden, Aorteninsuffizienzen und Reizleitungsstörungen und pulmologische Manifestationen wie restriktive Ventilationsstörungen, treten in selteneren Fällen auf (Kiltz et al., 2014, Bergfeldt et al., 1982, O'Neill and Bresnihan, 1992). Außerdem ist die Entwicklung einer sekundären Amyloidose mit einer klinischen Präsentation als Nephropathie und Proteinurie möglich (Gratacos et al., 1997). Das PatientInnenklientel weist zudem ein grundsätzlich erhöhtes kardiovaskuläres Risiko um 20-40% auf (Kiltz et al., 2014). Dies scheint durch ein Zusammenspiel mehrerer modifizierter Risikofaktoren wie Nikotinkonsum, Hyperkoagulabilität, Hypertonus, erhöhten Blutfettwerten, aber auch durch verminderte körperliche Aktivität und die generalisiert erhöhte Entzündungsaktivität im Körper bedingt zu sein (Peters et al., 2004).

1.5 Diagnostik

Bei Erstvorstellung der PatientInnen sollte zunächst immer eine ausführliche Anamnese und körperliche Untersuchung mit Überprüfung der Beweglichkeit der Wirbelsäule und möglicher peripherer Manifestationen erfolgen (Kiltz et al., 2014). Zur besseren Objektivierung der Symptomatik können verschiedene Tests erhoben werden. Zur Quantifizierung des subjektiven Schmerzempfindens empfiehlt sich ein Einsatz der visuellen Analogskala oder der numerischen Ratingskala (Kiltz et al., 2014). Häufig verwendet werden hier die Bath-Indices:

Der Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI) dient der Bestimmung der Krankheitsaktivität der PatientInnen. Es werden 6 Fragen nach der Ausprägung von Müdigkeit, Rückenschmerzen, Schmerzen an peripheren Gelenken und Morgensteifigkeit von den PatientInnen mit Punkten von 0-10 beantwortet (Kiltz et al., 2014, Karberg et al., 2005). Die Abgrenzung zwischen hoher und niedriger Aktivität wird ab einer Punktzahl von 4 getroffen (Kiltz et al., 2014).

Der Bath Ankylosing Spondylitis Functioning Index (BASFI) wird zur Evaluierung der Funktionalität herangezogen. Hierfür bewerten die PatientInnen ihre Mobilität bei 10 Alltagsaktivitäten erneut auf einer Skala von 0-10 (Zochling, 2011). 0 entspricht einer einfachen Ausübung und 10 einer unmöglichen (Zochling, 2011).

Mittels des Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI) kann die Einschätzung der Beweglichkeit erfolgen. Es fließen folgende 5 Parameter ein: Die laterale Flexion der Wirbelsäule, der Tragus-Wand-Abstand, der Schober-Test, der maximale

Intermalleolarabstand und die zervikale Rotation, jeweils mit einer Bewertung von 0-10 (Zochling, 2011, Jenkinson et al., 1994).

Beim Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS) handelt es sich um einen weiteren Score zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. Er beinhaltet Teile des subjektiven BASDAI-Scores: Die PatientInneneinschätzung des Rückenschmerzes, die Dauer der Morgensteifigkeit, die periphere Gelenkschwellung- oder schmerzen und ergänzend das C-reaktive Protein (CRP) als objektiven Entzündungsmarker (Zochling, 2011, Kiltz et al., 2019, Lukas et al., 2009).

1.5.1 Klassifikationskriterien

Für die Erkrankung der axialen Spondyloarthritis bestehen keine einheitlichen Diagnosekriterien. Alle existierenden Klassifikationen wurden zur Einteilung im Rahmen von Studien und nicht für die Diagnostik der Erkrankung entwickelt (Sieper and Poddubnyy, 2017).

Die ASAS- Klassifikationskriterien werden meist in der klinischen Praxis verwendet (Kiltz et al., 2014). Sie wurden unter Einschluss von PatientInnen aus 25 Zentren in 16 Ländern entwickelt und sollen auch vermehrt PatientInnen mit nr-axSpA einschließen (Rudwaleit et al., 2009b). Die Kriterien liefern eine Sensitivität von 82,9% und eine Spezifität von 84,4% (Kiltz et al., 2014, Rudwaleit et al., 2009b). Die beiden Klassifikationswege sind in Abbildung 1 dargestellt.

Voraussetzung: Persistenz der Rückenschmerzen >3 Monate + Alter bei Beginn <45 Jahren	
Klinischer Arm: HLA-B27 positiv + 2 andere SpA Kriterien	Bildgebungsarm: Sakroiliitis im Röntgen nach modifizierten New-York-Kriterien oder im MRT + 1 SpA Kriterium
SpA-Kriterien: 1.Entzündlicher Rückenschmerz 2.Fersentheseitis 3.Arthritis 4.Uveitis 5.Daktylitis 6.Psoriasis 7.Morbus Crohn 8. Ansprechen auf NSAR 9.HLA-B27 positiv 10. Positive Familienanamnese 11. Erhöhtes CRP	

Abbildung 1: ASAS-Klassifikationskriterien nach (Rudwaleit et al., 2009b) (SpA= Spondyloarthritis, NSAR= Nicht-Steroidale Antirheumatika)

Die modifizierten New-York-Kriterien können anschließend zur Unterscheidung in radiografische und nicht radiografische axSpA eingesetzt werden (van der Linden et al., 1984). Die Kriterien sind der Abbildung 2 zu entnehmen. Eine r-axSpA gilt bei Vorliegen eines radiologischen und eines klinischen Parameters als gesichert, bei nur Vorliegen eines radiologischen Kriteriums als wahrscheinlich (36). Bei Erfüllung aller 3 klinischen Kriterien ist eine nr-axSpa wahrscheinlich (van der Linden et al., 1984). Die Bildgebung erfolgt hier mittels Röntgen.

Klinische Kriterien	Radiologische Kriterien
<ul style="list-style-type: none"> • Rückenschmerz im unteren Rücken und Steifigkeit über 3 Monate mit Besserung bei Bewegung <li style="padding-left: 40px;">• Limitation der Wirbelsäulenbeweglichkeit in 3 Ebenen <li style="padding-left: 40px;">• Einschränkung der Thoraxexkursionsfähigkeit 	<ul style="list-style-type: none"> • bilateral 2.° Sakroiliitis im Röntgen • unilateral 3.° oder 4.° Sakroiliitis im Röntgen

Abbildung 2: Modifizierte New-York-Kriterien (Kiltz et al., 2014, Jacques et al., 2014, van der Linden et al., 1984)

1.5.2 Bildgebende Verfahren in der Diagnostik

Zur Bestätigung der Diagnose einer axialen Spondyloarthritis gibt es mehrere einzusetzende, bildgebende Verfahren. Die Entscheidung für ein Verfahren sollte im Vorhinein unter Berücksichtigung der Lokalisation der Beschwerden, der Methode und je nach Fokus, beispielsweise auf Entzündungszeichen oder Strukturveränderungen in der Diagnostik, gefällt werden (Kiltz et al., 2014). Das am längsten etablierte Verfahren ist das konventionelle Röntgen. Es eignet sich gut zur Darstellung chronischer Veränderungen wie Syndesmophyten an der Wirbelsäule (Kiltz et al., 2014, Braun and Sieper, 2007). Das Iliosakralgelenk eignet sich als primär zu wählende Lokalisation, da es meist auch der primären Lokalisation der Erkrankung entspricht (Mandl et al., 2015, Kiltz et al., 2019). Die Beurteilung der Veränderungen am Iliosakralgelenk erfolgt für die Klassifikation nach den modifizierten New York Kriterien anhand der in der Tabelle 1 dargestellten Graduierung. Eine definitive radiologische Sakroiliitis wird hierüber definiert bei Vorliegen von Veränderungen von mindestens Grad II bilateral oder Grad III unilateral (van der Linden et al., 1984).

Graduierung	Veränderungen
Grad 0	Normal, keine Veränderungen

Grad 1	Verdächtige, mögliche Veränderungen
Grad II	Minimale Veränderungen, minimale Sakroiliitis (geringe Sklerose, Erosionen, keine Gelenkspaltveränderungen)
Grad III	Eindeutige Veränderungen, moderate Sakroiliitis (deutliche Sklerose, Erosionen, Gelenkspaltverbreiterung oder Gelenkspaltverschmälerung)
Grad IV	Ankylose

Tabelle 1: Beurteilung des Iliosakralgelenks anhand der modifizierten New York Kriterien (van der Linden et al., 1984)

Eine Quantifizierung der Röntgenaufnahmen der Wirbelsäule kann mit dem mSASSS erfolgen (Kiltz et al., 2019). Hierbei werden in einer lumbalen Röntgenaufnahme der 12. Brustwirbel, die 5 lumbalen Wirbel und die Oberkante des Sakrums von lateral und in einer zervikalen Aufnahme von der Unterkante des 2. zervikalen Wirbels bis einschließlich der oberen Kante des 1. Brustwirbels die einzelnen Vertebrae nach dem in Tabelle 2 dargestellten Scoring System beurteilt (Creemers et al., 2005). Insgesamt ergibt sich so ein Gesamtscore, aus den beiden Beurteilungen, der 0 -72 Punkte umfasst (Creemers et al., 2005).

Graduierung	Veränderungen
Grad 0	keine Veränderung
Grad 1	Erosion, Sklerose, Kastenwirbelbildung
Grad 2	Syndesmophyten
Grad 3	Brückenwirbelbildung/ Ankylose

Tabelle 2 Scoring der lumbalen/ zervikalen Wirbelsäule nach mSASSS (Creemers et al., 2005)

Zur Diagnostik der axialen Spondyloarthritis ergibt sich für das Röntgen als Verfahren lediglich eine Sensitivität von 35% und Spezifität von 95-100% (Kiltz et al., 2014). Veränderungen treten oft erst nach jahrelangem (durchschnittlich 9 Jahre) Krankheitsverlauf auf (Kiltz et al., 2014, Mau et al., 1988). In der Devenir des Spondyloarthropathies Indifférenciées Récentes (DESIR)- Kohorte erfüllten nur 13,5% der Patienten mit undifferenzierter SpA bei Symptomen unter 3 Jahren die Kriterien einer radiografischen Sakroiliitis nach den New York Kriterien (Maksymowych, 2019b, Dougados et al., 2011). Zudem bestehen deutlich subjektive Unterschiede je nach

Beurteilendem (van Tubergen et al., 2003). Die röntgenologische Bildgebung bleibt dennoch die Bildgebung der ersten Wahl, da bei geringen Kosten und breiter Verfügbarkeit bereits nach 3 Jahren Erkrankungsdauer in 30-50% der Fälle eine Diagnosestellung hierüber möglich ist (Poddubnyy et al., 2012a, Maksymowych, 2019b).

Immer mehr an Bedeutung gewonnen hat das Verfahren der Magnetresonanztomografie (MRT). Eine MRT des Iliosakralgelenks wird als zweites Bildgebungsverfahren bei klinischem Verdacht auf die Erkrankung und unauffälligem Röntgen eingesetzt und ist bei jungen Patienten mit kurzer Symptombdauer auch als Erstbildgebung möglich (Mandl et al., 2015). Die MRT eignet sich insbesondere zur Diagnostik im Frühstadium und detektiert Zeichen akuter Entzündung, wie Knochenmarksödeme, Synovitis, Enthesitis und Kapsulitis, aber auch strukturelle Läsionen wie Erosionen, Fettmetaplasien, subchondrale Sklerosen und Knochenneubildungen (Mandl et al., 2015, Mau et al., 1988, Kiltz et al., 2019). Mehrere MRT-Techniken werden in der Diagnostik angewendet: In der T1 Wichtung sind strukturelle Veränderungen gut detektierbar. Zur Darstellung entzündlicher Veränderungen sind die T2 Wichtung mit Fettsuppression (T2/FSE), T2 mit short-tau inversion recovery (STIR) oder T1 gewichtete, fettsupprimierte Sequenzen nach Kontrastmittelgabe aufschlussreich (Kiltz et al., 2019).

Auch der Einsatz der Computertomografie (CT) ist möglich. Sie kann bei unklaren Befunden zusätzlich durchgeführt werden, da sie sehr sensitiv Erosionen, Ankylosen und Fusionen des Iliosakralgelenks darstellt (Kiltz et al., 2019). Aufgrund der höheren Strahlenbelastung ist ein restriktiver Einsatz des Verfahrens wünschenswert (Kiltz et al., 2019).

1.5.3 Laborparameter in der Diagnostik

In der Diagnostik der axialen Spondyloarthritis spielt vorrangig die Bestimmung des bereits erwähnten HLA-B27 und die Bestimmung von Akute-Phase- Proteinen eine Rolle. Hier zu nennen sind das CRP und die Blutsenkungsgeschwindigkeit (BSG), wobei nur bei 40-60% Patienten erhöhte Entzündungsparameter vorliegen (Kiltz et al., 2014, Martin Rudwaleit, 2009).

1.6 Therapie der Axialen Spondyloarthritis

Die Therapie der axialen Spondyloarthritis erfolgt als Kombination aus pharmakologischen und nicht-pharmakologischen Behandlungsmethoden. Nicht-medikamentöse Therapien wie Physiotherapie, Bewegungstherapie und generelle körperliche Aktivität stellen einen wichtigen Baustein dar (Kiltz et al., 2014).

Als medikamentöse Erstlinientherapie ist zunächst die Behandlung mit Nicht-Steroidalen Antirheumatika (NSAR) empfohlen (Kiltz et al., 2019). Diese verbessern Schmerzen und Steifigkeit kurzfristig und auch langfristig krankheitsmodulierende Effekte werden diskutiert (Kiltz et al., 2014, Lefebvre and Sol, 2008). Zwischen den verschiedenen Präparaten konnten keine signifikanten Unterschiede bezüglich der Wirksamkeit identifiziert werden (Song et al., 2008). Die Medikamente sind sowohl bei der r-axSpA, als auch der nr-axSpA effektiv einsetzbar (Sieper and Poddubnyy, 2017). Zu beachten sind mögliche kardiovaskuläre und gastrointestinale Nebenwirkungen, die während der Therapie kontrolliert und mitbehandelt werden müssen (Kiltz et al., 2019). Die Therapie mit NSAR sollte zudem so frühzeitig wie möglich erfolgen, so können unter dieser Therapie 35% der PatientInnen eine Remission bei einer Krankheitsdauer unter 3 Jahren erreichen (Sieper et al., 2014).

Von bei anderen rheumatologischen Erkrankungen eingesetzten Basistherapeutika, werden nur in seltenen Fällen Methotrexat und Sulfasalazin zur Behandlung peripherer Manifestationen bei der Behandlung der Spondyloarthritis eingesetzt (Sieper and Poddubnyy, 2017).

Ein Therapieversagen auf NSAR ist definiert als unzureichendes Ansprechen auf mindestens 2 verschiedene Wirkstoffe, bei einer Einnahmedauer von 4 Wochen in Maximaldosis. Bei peripher betonten Symptomen wird ein unzureichendes Therapieansprechen auf lokale Steroidinjektionen und Sulfasalazin in Kombination mit einer hohen Krankheitsaktivität im ASDAS oder BASDAI-Score durch den behandelnden Rheumatologen definiert (Kiltz et al., 2019). In beiden Fällen werden als Zweitlinientherapie biological Disease Modifying Antirheumatic Drugs (bDMARDs) eingesetzt, die TNF α -Inhibitoren oder Interleukin-17 Inhibitoren (Kiltz et al., 2014, Kiltz et al., 2019).

An TNF α -Inhibitoren sind folgende Wirkstoffe zugelassen: Infliximab, Etanercept, Adalimumab, Golimumab und Certolizumab pegol (Sieper and Poddubnyy, 2017). Alle diese Medikamente zeigen eine gute Wirksamkeit bei den PatientInnen, verbessern die Lebensqualität und sind bis auf Infliximab auch bei nr-axSpA zugelassen (Kiltz et al., 2014, Kroon et al., 2016, van der Heijde et al., 2009). Unter Biologikatherapien zeigte sich eine Verbesserung der Funktionalität und der Symptomatik der PatientInnen, sowohl kurzfristig als auch nach mehreren Jahren Therapiedauer (Kiltz et al., 2014, van der Heijde et al., 2009). PatientInnen in jungem Alter, mit einer hohen Krankheitsaktivität im ASDAS, erhöhten Entzündungsparametern, HLA-B27 positiv, guter Funktionalität, peripherer Arthritis und männlichem Geschlecht sprechen besonders gut auf die Therapie mit Biologika an (Kiltz et al., 2014, Glintborg et al., 2010, Vastesaeger et al., 2011, Kristensen, 2010).

An Interleukin-17-Blockern sind die Wirkstoffe Secukinumab und Ixekizumab in Deutschland zugelassen. Wie unter der Therapie mit TNF α -Inhibitoren, zeigte sich auch unter Therapie mit Interleukin-17-Blockern eine signifikante und vergleichbare Verbesserung der Symptome der PatientInnen mit axialer Spondyloarthritis (Kiltz et al., 2014, Baeten et al., 2015). Eine Studie, in der beide Wirkstoffklassen direkt verglichen werden, liegt noch nicht mit Ergebnissen vor.

Weitere zugelassene Wirkstoffe bei unzureichendem Ansprechen der PatientInnen auf die konventionelle Therapie, sind die JAK1-Inhibitoren Upadacitinib und Tofacitinib, welche zur Behandlung der aktiven r-axSpA zugelassen sind und auch hier bei den PatientInnen zu einer signifikanten Symptomlinderung führen (van der Heijde et al., 2019, Deodhar et al., 2021).

1.7 Radiografische Progression

Auch wenn die Pathophysiologie der Erkrankung der axialen Spondyloarthritis noch nicht vollständig verstanden ist, konnten in Studien mehrere Faktoren identifiziert werden, die mit einem hohen Risiko für eine radiografische Progression assoziiert sind. Es ist bedeutsam, PatientInnen mit einer raschen Progression frühzeitig zu identifizieren, um diese bestmöglich zu therapieren, bevor es bereits zu strukturellen Umbauten und einer möglichen Vollversteifung der Wirbelsäule gekommen ist. Eine radiografische Progression ist mit einem niedrigeren funktionellen Status und einer verminderten

Wirbelsäulenbeweglichkeit bei PatientInnen mit axialer Spondyloarthritis assoziiert (Poddubnyy et al., 2018).

In der German Spondyloarthritis Inception Cohort (GESPIC) zeigten 14,3% der PatientInnen mit axialer Spondyloarthritis eine radiografische Progression nach 2 Jahren (Poddubnyy et al., 2012b). Bei weiterer Unterteilung in Subgruppen zeigten 20% der PatientInnen mit r-axSpA eine radiografische Progression nach 2 Jahren und nur 7,4% der PatientInnen mit nr-axSpA (Poddubnyy et al., 2012b). In der Studie von *Baraliakos et al.* 2009 zeigte sich eine durchschnittliche radiografische Progression von einer Zunahme von 1,3 mSASSS Einheiten pro Jahr, wobei 42,9% der PatientInnen mit ax-SpA einen hoch progressiven Verlauf und 38,4% der PatientInnen einen moderat progressiven Verlauf zeigten (Baraliakos et al., 2009).

1.7.1 Prognosefaktoren der Radiografischen Progression

Soziodemografisch gehen ein männliches Geschlecht, Adipositas und ein bestehender Nikotinkonsum mit einem erhöhten Risiko für eine radiografische Progression einher (Ramiro et al., 2015, van Tubergen et al., 2012, Poddubnyy et al., 2012b, Deminger et al., 2018). Bezüglich des Krankheitsverlaufs der PatientInnen sind ein früher Krankheitsbeginn, eine lange Krankheitsdauer, eine hohe Anzahl an Syndesmophyten bei Erstvorstellung, als auch ein hoher Ausgangswert im mSASSS mit einer radiografischen Progression assoziiert (Poddubnyy et al., 2011, Brophy et al., 2002, Kroon et al., 2016, van Tubergen et al., 2012, Deminger et al., 2018, Poddubnyy et al., 2012b). Zudem sind laborchemisch ein positiver Befund für HLA-B27 und erhöhte Konzentrationen der Entzündungsmarker CRP und ESR ebenfalls prognoseverschlechternd (Poddubnyy et al., 2011, Ramiro et al., 2015, Kroon et al., 2016, Hartl et al., 2017, Poddubnyy et al., 2012b).

1.7.2 NSAR und radiografische Progression

In der Metaanalyse von *Karmacharya et al.* von 2020 wurde kein Einfluss einer Therapie mit NSAR bei PatientInnen mit ax-SpA auf die radiografische Progression identifiziert (Karmacharya et al., 2020). Bereits in der Studie von *Sieper et al.* 2016 zeigte sich, sowohl unter Bedarfseinnahme als auch kontinuierlicher Gabe von Diclofenac kein Effekt auf die radiografische Progression der r-axSpA nach 2 Jahren (Sieper et al., 2016). Demgegenüber stehen die Ergebnisse einer vorangegangenen Studie von *Wanders et*

al. von 2005, wo eine Reduktion der radiografischen Progression nach 2 Jahren bei r-axSpA durch kontinuierliche NSAR-Einnahme bei symptomatischen PatientInnen nachgewiesen wurde (Wanders et al., 2005).

1.7.3 TNF α -Inhibitoren und radiografische Progression

Die Therapie mit TNF α -Inhibitoren hat zum Zeitpunkt von 2 Jahren und unter Einbeziehung aller Studien in der Metaanalyse von *Karmacharya et al.* auch nach 4 Jahren keinen signifikanten Einfluss auf die radiografische Progression bei PatientInnen mit axialer Spondyloarthritis (Karmacharya et al., 2020). Bei Einbeziehung von ausschließlich Studien mit einem geringen Bias in die Analyse zeigte sich ein protektiver Effekt der TNF α -Inhibitoren auf die radiografische Progression ab einer Einnahmedauer von 4 Jahren (Karmacharya et al., 2020). Es kann somit von einer Hemmung der radiografischen Progression bei ax-SpA ab dem Zeitpunkt von 4 Jahren ausgegangen werden (Karmacharya et al., 2020). Zu diesem Ergebnis kommen ebenfalls *Haroon et al.* in einer Studie von 2012 und *Maas et al.* in der Auswertung der Daten der GLAS-Kohorte (Maas et al., 2017, Haroon et al., 2013). Dieser verzögerte Effekt ist möglicherweise durch den erst verspätet eintretenden Effekt der geringeren osteophytären Anbauten, durch die bereits vorangegangene, dank der Therapie verringerte, Entzündungsaktivität, zu erklären (Maas et al., 2017).

1.7.4 IL-17-Inhibitoren und radiografische Progression

Bezüglich PatientInnen unter Therapie mit Secukinumab und Biologika-naiven Patienten zeigte sich in der Metaanalyse von *Karmacharya et al.* kein Unterschied bezüglich der radiografischen Progression (Karmacharya et al., 2020). Zur genaueren Untersuchung der Fragestellung sind jedoch weitere Studien notwendig.

1.8 Biomarker

Bei Biomarkern handelt es sich um biologische Merkmale, die einen anderweitig schwierig zu beurteilenden Parameter ersetzen oder vorhersagen sollen (Aronson and Ferner, 2017). Bei der ax-SpA werden verschiedene Proteine, welche in die Pathophysiologie der Erkrankung involviert sind, als mögliche Biomarker zur Vorhersage des Krankheitsverlaufes der PatientInnen diskutiert. Bereits einige Studien wurden durchgeführt um Biomarker, die für eine Prädiktion der radiografischen Progression

einsetzbar wären zu identifizieren, wobei die GO-RAISE Studie von *Inman et al.* als einzige Biomarker unter der häufig eingesetzten TNF- α -Inhibitortherapie untersuchte.

1.8.1 MMP-3

Die MMP-3 gehört wie alle Matrixmetalloproteasen zur Familie der Zinkendopeptidasen und ist am Abbau von Extrazellulärmatrix im Körper beteiligt (Reveille, 2015). Zudem spielt sie eine Rolle in Abläufen der Zellproliferation, Migration, Differenzierung und Apoptose und ist in Entzündungsprozesse vielfältig involviert (Reveille, 2015).

Bei PatientInnen mit r-axSpA wurden signifikant höhere MMP-3 Serumkonzentrationen gefunden (Chen et al., 2006, Turina et al., 2014b). Zudem bestand eine Korrelation dieser mit der Krankheitsaktivität der PatientInnen (Chen et al., 2006). MMP-3 konnte als Prädiktor für strukturelle Progression bei r-axSpA in vorangegangenen Studien identifiziert werden (Maksymowych et al., 2007).

1.8.2 Calprotectin

Calprotectin gehört zu den S100 Proteinen und ist ein heterodimerer Proteinkomplex der im Zytoplasma verschiedener Immunzellen, wie neutrophilen Granulozyten, Monozyten, Makrophagen, aber auch Keratinozyten vorkommt (Reveille, 2015, Koy et al., 2013). Es ist in Entzündungsprozesse, aber auch Prozesse der Zellproliferation, Zelldifferenzierung und Zellmigration, sowie die Calciumhomöostase involviert (Shabani et al., 2018). Calprotectin führt unter anderem zu einer Produktion von Zytokinen wie TNF- α , Matrixmetalloproteasen und Interleukinen (Shabani et al., 2018). Fäkales Calprotectin wird im Rahmen der klinischen Routine bei CEDs als diagnostischer, beziehungsweise als Verlaufsmarker verwendet (Sipponen and Kolho, 2015). Zudem wird es als Marker in der Früherkennung des kolorektalen Karzinoms eingesetzt (Mowat et al., 2016).

PatientInnen mit r-axSpA wiesen signifikant höhere Serumkonzentrationen an Calprotectin auf (Turina et al., 2014a). Die Bestimmung der Konzentration von Calprotectin ist bei PatientInnen mit ax-SpA aktuell routinemäßig möglich, wird allerdings nicht regelhaft durchgeführt. Die Konzentration des Biomarkers korreliert mit den Entzündungsparametern und dem Grad der intestinalen Entzündung bei den Betroffenen (Kiltz et al., 2014, Cypers et al., 2016).

1.8.3 VEGF

VEGF ist ein Heparin-bindendes Signalprotein, welches in den 5 Unterformen A-E vorkommt (Matsumoto and Ema, 2014). Es induziert Prozesse der Angiogenese und Vaskulogenese und ist in Entzündung und Knochenstoffwechsel involviert (Maksymowych, 2019a, Gerber et al., 1999). VEGF stimuliert die Zellinvasion über Blutgefäße in hypertrophe Knorpelmatrix zur enchondralen Ossifikation (Patil et al., 2012). Außerdem ist es an der Differenzierung von Osteoklasten beteiligt (Niida et al., 1999).

PatientInnen mit ax-SpA wiesen im Vergleich zu Kontrollgruppen erhöhte Konzentrationen an VEGF im Serum auf (Poddubnyy et al., 2014). Zudem wiesen innerhalb der Betroffenen, PatientInnen mit höheren VEGF-Konzentrationen ein signifikant höheres Risiko für eine radiografische Progression auf (Poddubnyy et al., 2014).

1.8.4 Leptin

Bei Leptin handelt es sich um ein Zytokin und Hormon, welches vorrangig vom Fettgewebe synthetisiert wird (Reid et al., 2018). Induktoren der Synthese sind Insulin, Noradrenalin und Glukokortikoide (Levy and Stevens, 2001, Leal-Cerro et al., 2001). Leptin reguliert den Energiehaushalt und wirkt unter anderem durch eine Verminderung der Nahrungsaufnahme, als Gegenspieler von Adipositas, spielt aber auch eine Rolle bei Fertilität, Angiogenese und Immunmodulation (Zhang et al., 2005, Reid et al., 2018, Hu et al., 2021, Jéquier, 2002). Auch Effekte auf den Knochenstoffwechsel sind beschrieben, wobei unterschiedliche Studienergebnisse zur Korrelation von Leptin und Knochendichte vorliegen (Ruhl and Everhart, 2002). Frauen weisen generell höhere Konzentrationen des Adipokins auf (Jéquier, 2002).

PatientInnen mit r-axSpA wiesen keine veränderten Leptinkonzentrationen im Vergleich zur Normalbevölkerung auf (Mei et al., 2016). Die Konzentrationen veränderten sich nicht unter der Therapie mit TNF- α -Inhibitoren (Derdemezis et al., 2010, Miranda-Fillooy et al., 2013). In der Effects of NSAIDs on Radiographic Damage in Ankylosing Spondylitis (ENRADAS)- Studie zeigte sich eine inverse Korrelation des Leptinspiegels mit der radiografischen Progression bei PatientInnen mit r-axSpA, insbesondere bei Männern (Hartl et al., 2017).

1.8.5 Visfatin

Visfatin ist ein Adipokin, welches auch unter der Bezeichnung pre-B-cell colony enhancing factor (PBEF) und nicotinamide phosphoribosyltransferase (Nampt) bekannt ist (Fukuhara et al., 2005). Es wird vor allem durch das viszerale Fettgewebe exprimiert und beeinflusst den Glucosestoffwechsel, indem es wie Insulin zu einer Senkung des Blutzuckers über Aktivierung des Insulinrezeptors führt (Fukuhara et al., 2005). Visfatin wirkt zudem entzündungsfördernd, indem es die Zytokinproduktion von unter anderem TNF- α anregt und zur Leukozytenaktivierung führt (Moschen et al., 2007).

Bei PatientInnen mit ax-SpA zeigte sich eine Korrelation der Serumkonzentration von Visfatin mit der radiografischen Progression und ein Zusammenhang zur Krankheitsaktivität (Syrbe et al., 2015, Hulejová et al., 2019). In anderen Studien stellte sich dieser Zusammenhang nicht dar (Hartl et al., 2017).

1.8.6 Sclerostin

Sclerostin ist ein Glykoprotein, das aus dem SOST Gen exprimiert wird und eine wichtige Rolle im Knochenstoffwechsel einnimmt (Brunkow et al., 2001). Es wird als Monomer von Osteozyten im Knochen, aber auch in Niere, Herz, Leber, Zähnen sowie Knorpel sekretiert (Weivoda et al., 2017, Kamiya, 2012). Über Bindung an Lipoprotein-Rezeptor (LRP) 5 oder 6 wirkt Sclerostin inhibitorisch auf den Wnt-Signalweg und hemmt so die Knochenneubildung (Weivoda et al., 2017, Li et al., 2005). Zudem wird durch Bindung an die Moleküle Bone Morphogenic Protein (BMP) -2, 4, 6, 7 die Differenzierung von Osteoblasten gehemmt (Kamiya, 2012, van Bezooijen et al., 2004). Die Synthese von Sclerostin selbst, wird durch BMP-2, 4 und 6 induziert und durch das Parathormon, sowie mechanische Belastung inhibiert (Kamiya, 2012).

PatientInnen mit r-axSpA zeigten signifikant verminderte Sclerostinserumkonzentrationen im Vergleich zu gesunden ProbandInnen und auch die Syndesmophytenbildung der PatientInnen war mit niedrigen Sclerostinkonzentrationen assoziiert (Appel et al., 2009). Die radiografische Progression bei PatientInnen mit r-axSpA korrelierte mit verminderten Konzentrationen von Sclerostin (Xie and Yu, 2015). Niedrige Serumsclerostinkonzentrationen konnten bei PatientInnen mit TNF α -Inhibitortherapie auf eine erhöhte Entzündungsaktivität und ein unzureichendes Therapieansprechen hinweisen (Xie and Yu, 2015, Saad et al., 2012).

1.8.7 SAA

Unter SAA versteht man eine Proteinfamilie, die im Rahmen der Akute-Phase-Reaktion exprimiert werden, beispielsweise im Rahmen von Infektionen oder Traumata (Sack, 2020). Die Synthese erfolgt vorrangig in der Leber (Sack, 2020). Die Proteine sind in die Immunabwehr involviert und spielen in der Pathogenese vieler verschiedener Erkrankungen eine Rolle (Sack, 2020).

PatientInnen mit r-axSpA wiesen signifikant höhere Konzentrationen an SAA auf (Hu et al., 2021). Die Konzentration korrelierte mit dem BASDAI-Score und der Konzentration des CRP (Hu et al., 2021). Unter TNF α -Inhibitortherapie zeigte sich dieselbe Korrelation und zudem ein positiv prädiktiver Wert in der Kombination aus SAA und CRP für den Therapieerfolg gemessen mit Hilfe des ASAS-Score (de Vries et al., 2009).

1.8.8 HMW-Adiponektin

Adiponektin ist ein Protein, welches vom weißen Fettgewebe sekretiert wird und in drei verschiedenen Formen vorkommt: Als „low molecular weight (LMW)“, „medium molecular weight (MMW)“ und „high molecular weight (HMW)“ Isoform (van Andel et al., 2018). Frauen weisen höhere Serumkonzentrationen des Adipokins auf (Fujimatsu et al., 2009, Hartl et al., 2017).

HMW-Adiponektin ist Teil des Fettstoffwechsels und wird im Zusammenhang mit Insulinresistenz und dem metabolischen Syndrom beschrieben (Hara et al., 2006). Zudem beeinflusst es den Knochenstoffwechsel durch Matrixmodulation und greift in Entzündungsprozesse ein (Neumann et al., 2016). Adiponektin hat einen kardioprotektiven Effekt durch eine vermutlich anti-inflammatorische Wirkung und Stimulation des Endothels (Shibata et al., 2009).

Adiponektinkonzentrationen zeigten in Studien keine Unterschiede zwischen PatientInnen mit r-axSpA und Kontrollgruppen (Toussirot et al., 2007). In der ENRADAS-Kohorte zeigten sich die Serumkonzentrationen des HWM-Adiponektin signifikant korreliert mit der radiografischen Progression von PatientInnen mit r-axSpA (Hartl et al., 2017). In der Kohorte bestätigten sich zudem höhere Konzentrationen des Proteins bei den PatientInnen (Hartl et al., 2017).

1.8.9 PIINP

Das PIINP entsteht bei der Knorpelsynthese und wird als Marker des Knochenstoffwechsels eingesetzt.

Bei PatientInnen mit ax-SpA wurde für die Unterform PIIANP kein Unterschied in den Serumkonzentrationen zur Kontrollgruppe gezeigt (Munk et al., 2016). PIIANP korrelierte mit den Konzentrationen des C-reaktiven Proteins und war mit dem Vorhandensein von HLA-B27 assoziiert (Munk et al., 2016).

1.8.10 RANKL

Receptor-antagonist of NF-kB-Ligand (RANKL) ist ein membrangebundenes Zytokin, welches von Osteoblasten exprimiert wird (Yasuda et al., 1998b). Über Bindung an den RANK-Rezeptor auf Osteoklasten, induziert es deren Differenzierung und Aktivierung und ist so in den Knochenabbau involviert (Schett, 2007, Yasuda et al., 1998b). RANKL spielt jedoch auch bei knochenaufbauenden Prozessen, über Beteiligung an der W9-induzierten Osteoblastogenese eine wichtige Rolle (Furuya et al., 2013). Der RANK-Rezeptor wird ebenfalls auf aktivierten T-Zellen und Fibroblasten exprimiert (Schett, 2007).

PatientInnen mit ax-SpA wiesen in der Studie von *Korkosz et al.* 2018 signifikant niedrigere Konzentrationen an RANKL im Serum auf (Korkosz et al., 2018), wohingegen in einer weiteren Studie von *Im et al.* sich kein Unterschied zwischen Patienten mit r-axSpA und einer Kontrollgruppe ergab (Im et al., 2009, Taylan et al., 2012).

1.8.11 OPG

OPG ist ein Glykoprotein und gehört zur TNF-Rezeptorfamilie (Yasuda et al., 1998b). Es handelt sich um einen Decoy-Rezeptor, der durch Bindung des RANK-Ligandens an diesen eine weitere Signaltransduktion verhindert und die sonst folgende Kaskade der Osteoklastenaktivierung unterbricht (Schett, 2007). Er wird vorrangig von Osteoblasten exprimiert (Yasuda et al., 1998a). Osteoprotegerin wirkt somit protektiv auf die Knochensubstanz und unterstützt den Knochenaufbau indirekt (Lacey et al., 1998).

PatientInnen mit r-axSpA wiesen in Studien einerseits niedrigere Konzentrationen an Osteoprotegerin, in anderen Studien im Vergleich zu Kontrollgruppen höhere Konzentrationen auf (Sveaas et al., 2015, Taylan et al., 2012). Bei PatientInnen mit r-

axSpA ohne Diabetes mellitus unter TNF α -Inhibitortherapie, konnte ein Zusammenhang zwischen der Osteoprotegerinkonzentration im Serum und der Krankheitsaktivität gemessen durch BASDAI und VAS nachgewiesen werden (Genre et al., 2014). In der Studie von *Rademacher et al.* 2019 konnte kein Zusammenhang zwischen den Osteoprotegerinkonzentrationen von PatientInnen mit ax-SpA und der radiographischen Progression der PatientInnen gezeigt werden (Rademacher et al., 2019).

1.8.12 BMP-2

BMP-2 gehört zur Familie des Transforming-Growth-Factor Beta (TGF-Beta) und ist ein wichtiger Teil des Knochenstoffwechsel, aber auch an der Organogenese im Körper beteiligt (Halloran et al., 2020). Es induziert die Differenzierung von Osteoblasten und Chondroblasten (Liu et al., 2007).

PatientInnen mit r-axSpA wiesen erhöhte BMP-2-Serumkonzentrationen auf (Yang et al., 2019). Außerdem korrelierten die Serumkonzentrationen bei PatientInnen mit ax-SpA mit der radiografischen Progression und dem Ausmaß der Sakroiliitis (Perrotta et al., 2019).

1.8.13 NTx

N-Telopeptid des Typ I Kollagens (NTx) ist ein Abbauprodukt des Kollagens Typ 1, welches bei der Degradation von Knochenmatrix durch Osteoklasten entsteht und als Marker der Knochenresorption dient (Shetty et al., 2016).

Die Serumkonzentrationen von NTx bei PatientInnen mit r-axSpA unterschieden sich nicht von Kontrollgruppen (Taylan et al., 2012). Die Konzentrationen des Abbauproduktes korrelierten jedoch mit einer Abnahme der Knochenmasse der PatientInnen (Acebes et al., 1999).

1.9 Fragestellung

PatientInnen mit ax-SpA weisen interindividuell große Unterschiede bei der Geschwindigkeit der Progression der Erkrankung auf (Kiltz et al., 2014). Dies betrifft das Fortschreiten der Symptome der PatientInnen, aber auch der radiologisch sichtbaren, destruktiven und proliferativen Veränderungen des skelettalen Systems (Kiltz et al., 2014). In vorangegangenen Studien konnten bereits oben beschriebene, klinische

Prognosefaktoren der radiografischen Progression identifiziert werden. Neben bereits bekannten Biomarkern wie CRP zur Vorhersage radiografischer Progression bedarf es weiterer zuverlässiger Biomarker, die auch insbesondere unter verlaufsmodifizierender Therapie, wie TNF α -Inhibitortherapie eine radiografische Progression voraussagen können. Diese könnten helfen PatientInnen mit einem hohen Risiko für radiografische Progression zu identifizieren, um sie frühzeitig engmaschiger zu kontrollieren und intensiver zu therapieren und so strukturelle Umbauvorgänge zu verhindern (Poddubnyy et al., 2011). Zudem könnte die Indikation für die oft kostenintensive, immunmodulatorische Therapie individuell besser gestellt werden.

Bereits einige Studien wurden durchgeführt, um Biomarker für eine Prädiktion der radiografischen Progression zu identifizieren, doch besonders unter Biologikatherapie sind weitere Studien notwendig.

In dieser Arbeit sollen die folgenden Fragestellungen untersucht werden:

1. Können die untersuchten Entzündungsmarker und Marker des Knochen- und Lipidstoffwechsels eine radiografische Progression bei PatientInnen mit r-axSpA unter TNF α -Therapie vorhersagen?
2. Weisen PatientInnen mit r-axSpA unter TNF α -Therapie mit radiografischer Progression unterschiedliche Konzentrationen an Entzündungsmarkern oder Markern des Knochen- oder Lipidstoffwechsels im Vergleich zu PatientInnen mit r-axSpA ohne radiografische Progression auf?
3. Verändern sich Entzündungsmarkern und Marker des Knochen- oder Lipidstoffwechsels über die Zeit unter TNF α -Therapie bei PatientInnen mit r-axSpA?
4. Besteht ein Zusammenhang zwischen Entzündungsmarkern, Krankheitsaktivität, BMI, Geschlecht oder CEDs und den Konzentrationen der Biomarker bei PatientInnen mit r-axSpA unter TNF α -Therapie?

2.Methodik

2.1 Studiendesign

2.1.1 PatientInnenkohorte

Es wurden 137 PatientInnen mit r-axSpA aus der Groningen Leeuwarden Axial Spondyloarthritis (GLAS) Studie eingeschlossen. Diese schloss ambulante PatientInnen aus dem University Medical Center Groningen (UMCG) und Medical Center Leeuwarden (MCL) ein (Arends et al., 2011a). Es handelt sich um eine longitudinale Kohortenstudie, welche seit November 2004 durchgeführt wird (Arends et al., 2011a). Einschlusskriterien waren Volljährigkeit, die Erfüllung der modifizierten New-York Kriterien oder ASAS-Kriterien für die ax-SpA und der Beginn einer TNF α -Inhibitortherapie bei einer aktiven Erkrankung (definiert nach den Empfehlungen der ASAS von 2006) (Arends et al., 2011a). Die PatientInnen erhielten die Wirkstoffe Infliximab, Etanercept oder Adalimumab, wobei die Auswahl gemeinsam durch die behandelnden RheumatologInnen und die PatientInnen getroffen wurde (Arends et al., 2011a). Die Infliximabgabe erfolgte mit 5mg/kg intravenös nach 0, 2 und 6 Wochen, gefolgt von Medikamentengaben in 8-wöchigen Intervallen (Maas et al., 2015). Die Adalimumabgabe erfolgte mit 40mg subkutan alle 2 Wochen und Etanercept wurde in der Dosis von 50mg wöchentlich oder 25mg zweimal wöchentlich verabreicht (Maas et al., 2015).

Zu Beginn der Studie wurden Daten zu Geschlecht, Alter, Gewicht, BMI, Symptombdauer, HLA-B27 Status, Rauchverhalten und extraartikulären Manifestationen der PatientInnen erhoben (Maas et al., 2015).

Bei Beginn, nach 3 und 6 Monaten und anschließend im halbjährlichen Intervall, wurden die PatientInnen einer klinischen Untersuchung unterzogen (Arends et al., 2011a). Dabei erfolgte die Erhebung des BASDAI, der Global Disease Activity (GDA), ASDAS, BASFI, Schober Test, Überprüfung auf Vorliegen peripherer Arthritis (mindestens ein geschwollenes Gelenk), der Erythrozytensedimentationsrate und des CRPs (Arends et al., 2011a).

Eine Bildgebung erfolgte zu Beginn und nach 2, 4 und 6 Jahren (Maas et al., 2015). Diese beinhaltete eine laterale Röntgenaufnahme der zervikalen (C2-Th1) und lumbalen Wirbelsäule (Th12 bis S1) (Maas et al., 2015). Deren Auswertung fand durch 2 qualifizierte, verblindete Personen nach dem mSASS-Score statt (Maas et al., 2015). Die

PatientInnen wurden randomisiert und die Bilder gemeinsam mit Bildern von PatientInnen ohne TNF α -Inhibitortherapie ausgewertet (Maas et al., 2015). PatientInnen mit einem mSASSS von bereits 71 Punkten bei Beginn, wurden von der Studie ausgeschlossen (Maas et al., 2015).

Der Durchschnittswert beider unabhängiger Auswertungen beider Untersucher wurde verwendet (Maas et al., 2015). Bei einer Abweichung von über 5 Punkten erfolgte eine erneute Beurteilung (Maas et al., 2015). Fehlende Werten wurden mittels einfacher linearer Imputation ermittelt (Maas et al., 2015).

Als radiografische Progression wurde ein Anstieg des mSASSS von ≥ 2 Punkten nach 2 Jahren, ≥ 4 Punkten nach 4 Jahren und ≥ 4 Punkten nach 6 Jahren definiert. Parallel wurde eine Einteilung nach Syndesmophytenneubildung vorgenommen, bei der ≥ 1 Syndesmophytenneubildung nach 2 Jahren, ≥ 2 Syndesmophytenneubildungen nach 4 und ≥ 2 Syndesmophytenneubildungen nach 6 Jahren als Progression definiert wurden. Die Definition als Progressoren wurde nach 4 und 6 Jahren, jeweils durch denselben Wert festgelegt, da wie bereits in 1.7.3 erläutert, es nach 4 Jahren durch die Therapie mit TNF α -Inhibitoren zu einer Hemmung der radiografischen Progression kommt und sich deren Verlauf über den Zeitraum nicht linear verhält (Maas et al., 2017).

2.1.2 Materialgewinnung der Blutproben und Lagerung

Die Materialgewinnung erfolgte mittels peripherer, venöser Blutentnahme im Rahmen der GLAS-Studie zur Baseline, nach 3 Monaten, 2 und 6 Jahren. Das Blut wurde zentrifugiert und das aliquotierte Serum bis zur Auswertung bei -80 Grad im Gefrierschrank gelagert.

2.2 Biomarkerbestimmung

2.2.1 Eingesetzte ELISAs

Die Bestimmung der Biomarker erfolgte über den Einsatz kommerzieller Sandwich-Enzyme Linked Immunosorbent Assays (ELISA), verblindet, in Doppelmessungen. Hierbei kamen folgende zum Einsatz: MMP-3 (R&D Systems, US), Calprotectin (BioLegend, US), VEGF (R&D Systems, US), Leptin (Thermo Fisher Scientific, US), Visfatin/PBEF/Nampt (AdipoGen Life Sciences, Switzerland), Sclerostin (R&D Systems,US), SAA (Thermo Fisher Scientific,US), HMW-Adiponektin (R&D Systems, US), PIINP (Cloud-Clone Corp, China.), RANKL (R&D Systems,US), Osteoprotegerin

(OPG, Biomedica Medizinprodukte GmbH & Co KG, Austria), BMP-2 (Thermo Fisher Scientific, US), NTx (Osteomark, Abbott, US).

Die Bestimmung der Werte von MMP-3, Leptin, VEGF, Calprotectin und Teile von Visfatin erfolgten durch Judith Rademacher, Martina Seipel und Lorraine Tietz. Die restlichen Werte wurden von mir, Laura Josephine Gellert, erhoben.

2.2.2 Zusätzliche Materialien

Verbrauchsgegenstände:

- Pipettenspitzen ep TIPS Standard 0,5-20 µl, Eppendorf
- Pipettenspitzen ep TIPS Standard 20-300 µl, Eppendorf
- Pipettenspitzen ep TIPS Standard 50-1000 µl, Eppendorf
- Pipettenspitzen 200 µl, Sarstedt
- Pipettenspitzen 1000 µl, Sarstedt Pipettenspitzen 5ul
- Einwegkunststoffbehälter
- Plastic Tubes für Verdünnungen
- Zylinder 500ml
- Absorbierende Tücher

Geräte:

- Assistent 348/1, Karl Hecht AG
- MS2 Minishaker, IKA
- MRX Microplate Reader, DYNEX Technologies, Seriennummer 1CXC1253
- Brutschrank, function line, Heraeus Instruments
- Kühlschrank 4 °C
- Kühlschrank -80 °C
- Pipette Eppendorf Reference 10ul
- Pipette Eppendorf Reference 100ul
- Pipette Eppendorf Reference 300ul
- Pipette Eppendorf Reference 1000ul
- Serologische Pipetten 5ml FALCON
- Serologische Pipetten 5ml FALCON
- Serologische Pipetten 5ml FALCON

- Trifill Multichannel Pipettier Reservoir, CAMLAB
- Pipettierhilfe Sarpette Automatic, DESSAGA Sarstedt- Gruppe

Chemikalien:

- Ampuwa Spüllösung, 1000ml Plastipur Fresenius, kabi
- 0,01 mol/L Phosphate Buffered Saline pH 7,0-7,2

2.2.3 Prinzip des Sandwich ELISAs

Mithilfe eines ELISAs können Konzentrationen eines Moleküls in verschiedensten Flüssigkeiten, meist Serum oder Urin bestimmt werden. Hierzu werden die „Wells“ der Mikrotiterplatten zunächst mit einem monoklonalen Antikörper (Capture Antikörper) beschichtet, der spezifisch an das zu bestimmende Molekül bindet. Im nächsten Schritt werden der Standard, dessen Konzentrationen vorbekannt sind, und die Proben hinzugegeben und binden an den Antikörper. Durch Waschvorgänge werden ungebundene Moleküle aus den Öffnungen (Wells) entfernt. Im nächsten Schritt wird ein Detektionsantikörper hinzugefügt, der ebenfalls an den Molekül-Antikörperkomplex bindet. Auch hier werden Überschüsse anschließend durch Waschen entfernt. Nun wird eine konjugierte Peroxidase (Streptavidin-Horse Raddish-Peroxidase) hinzugegeben, welche an den Detektionsantikörper bindet. Auch dies wird von einem Waschschrift gefolgt. Die Peroxidaseaktivität wird durch das nun zuzufügende Substrat angezeigt. Bei zunehmender Spaltung des Substrates durch die Peroxidase kommt es zu einer Farbreaktion. Die Zugabe der Stopplösung beendet diese Farbreaktion nach einer vorgegebenen Zeit. Das Ausmaß der Verfärbung ist nun proportional zur Konzentration des zu messenden Moleküls. Die Farbaktivität kann mittels eines ELISA-Readers über die optische Dichte quantitativ bestimmt werden. Das eben beschriebene Prinzip ist in der nachfolgenden Abbildung 3 dargestellt:

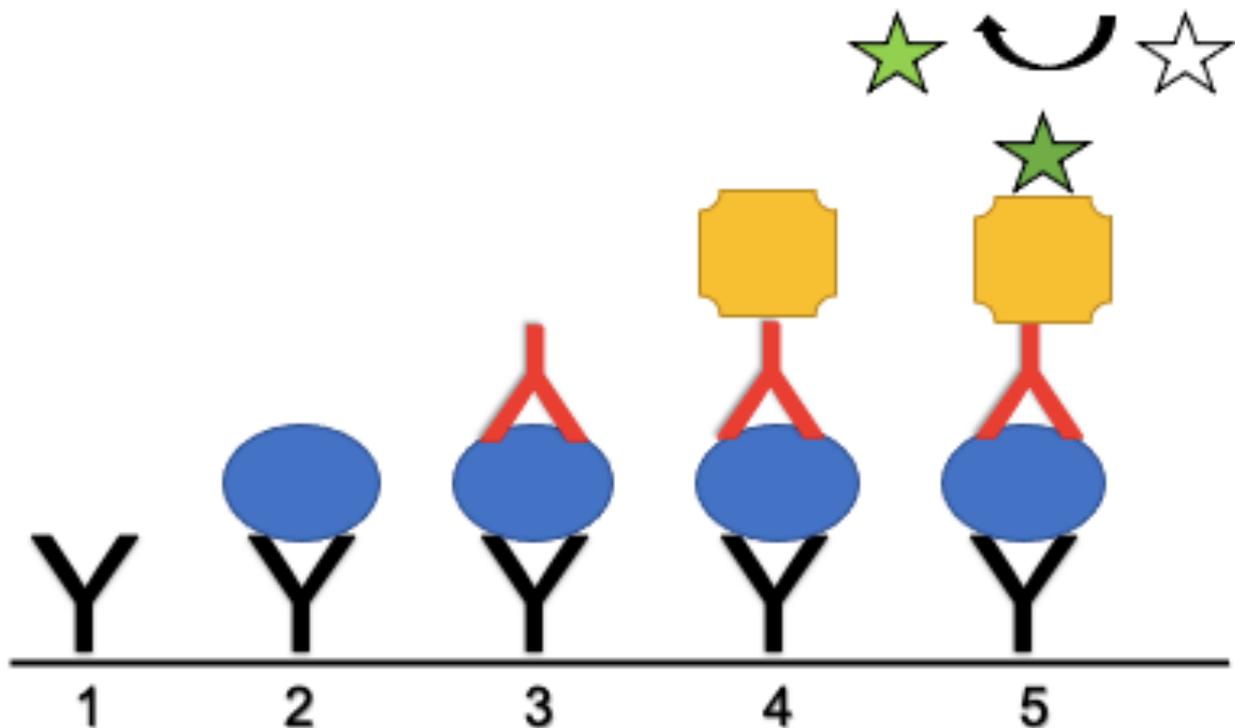


Abbildung 3: Prinzip Sandwich ELISA 1=Capture Antikörper 2= Capture-Antikörper + Standard/Probe 3= Capture-Antikörper + Standard/Probe + Detektionsantikörper 4= Capture-Antikörper + Standard/Probe + Detektionsantikörper + konjugierte Streptavidin-Peroxidase 5= Capture-Antikörper + Standard/Probe + Detektionsantikörper + konjugierte Streptavidin-Peroxidase + Substrat (katalysierte Farbreaktion) (eigene Darstellung)

2.2.4 Allgemeine Durchführung aller ELISAs

Die Bestimmung der Biomarker wurde gemäß der jeweiligen Anleitung des Herstellers durchgeführt. Vor Durchführung wurden stets alle Seren und alle Reagenzien auf Raumtemperatur erwärmt und Verdünnungen und die Herstellung des Waschpuffers nach Anleitung vorbereitet. Beim Pipettieren von neuen Verdünnungen wurde stets eine ausreichende Mischung mittels Vortexgerät sichergestellt.

Zunächst erfolgte zur Minimierung des notwendigen Serums eine Etablierung des ELISAs und eine anschließende Entscheidung für einen Verdünnungsgrad der Serumproben. Wenn in den ersten Messungen die Minimalkonzentration der Standardkurve nicht erreicht wurde, wurde eine unverdünnte Nachmessung durchgeführt. Bei weiter zu hohen Konzentrationen über der Standardkurve wurden

erneute Nachmessungen mit höheren Verdünnungen durchgeführt. Bei Abweichungen der Doppelwerte über 20% wurde eine Nachmessung veranlasst.

2.2.5 Anleitung ELISA Visfatin

Zur Bestimmung der Konzentrationen des Visfatins wurde der kommerziell erhältliche ELISA Naupt (Visfatin/PBEF) (human) von AdipoGen Life Sciences verwendet.

Materialien:

- Mikrotiterplatte mit humanem Naupt Antikörper beschichtet
- Waschpuffer
- ELISA Puffer
- Detektionsantikörper
- Horse-Raddish-Peroxidase (HRP) Konjugat
- Standard
- Tetramethylbenzidin (TMB) Substratlösung
- Stopplösung

Der Standard wurde auf 16 ng/ml rekonstruiert und eine Verdünnungsreihe mit 300µl verdünntem ELISA-Puffer mit 300 µl Transfers durchgeführt. Hierdurch ergaben sich folgende Konzentrationen:

Standard 1 8 ng/ml

Standard 2 4 ng/ml

Standard 3 2 ng/ml

Standard 4 1 ng/ml

Standard 5 0,5 ng/ml

Standard 6 0,25 ng/ml

Standard 7 0,125 ng/ml

Standard 0 0 ng/ml

Die Serumproben wurden unverdünnt verwendet.

Zu Beginn wurden 100 µl des Standards oder der Probe am Morgen auf die Platte aufgetragen und die Platte anschließend versiegelt und über Nacht bei 4°C inkubiert. 100 µl des verdünnten Detektionsantikörpers wurden am nächsten Morgen, nach 3 vorangegangenen Waschzyklen mit 300 µl Waschpuffer, aufgetragen und für 1 Stunde bei 37°C inkubiert. Nach einem erneuten Waschvorgang wurden 100µl des verdünnten HRP- Konjugates hinzugegeben. Es erfolgt eine erneute Stunde Inkubationszeit bei

37°C. Nach diesmal 5 Waschzyklen mit 300 µl Waschpuffer wurden 100 µl TMB Substrat aufgetragen und 10min in Dunkelheit inkubiert. Abschließend wurden 100 µl Stopplösung aufgetragen und die Messung durch den Mikroplattenreader bei 450 nm durchgeführt.

2.2.6 Anleitung ELISA Sclerostin

Die Bestimmung der Sclerostinkonzentrationen erfolgte mittels des kommerziell erhältlichen Quantikine ELISA Human SOST Immunoassay von R&D Systems.

Materialien:

- Human SOST Mikroplatte
- Human SOST Konjugat
- Human SOST Standard
- Assay Verdünnungsmittel RD1X
- Kalibratorverdünnungsmittel RD5-20 Konzentrat
- Waschpufferkonzentrat
- Farbreagenz A (Hydrogenperoxid)
- Farbreagenz B (Tetramethylbenzidin)
- Stopplösung
- Plattenabdeckungen

Der rekonstruierte SOST Standard erzeugt eine Lagerlösung mit 20.000 pg/ml. Mithilfe des Kalibratorverdünnungsmittels wurde eine Verdünnungsreihe mit Transfer von 500 µl Lösung durchgeführt, sodass sich folgende Standards ergaben:

Standard 1 2000 pg/ml
Standard 2 1000 pg/ml
Standard 3 500 pg/ml
Standard 4 250 pg/ml
Standard 5 125 pg/ml
Standard 6 62,5 pg/ml
Standard 7 31.3 pg/ml
Standard 0 0 pg/ml (Kalibratorverdünnungsmittel)

Die Messung der Serumproben erfolgte unverdünnt.

Zu Beginn wurden 100 µl des Assay Verdünnungsmittel RD1X in jedes Well pipettiert.

Anschließend wurden 50 µl des jeweiligen Standards und der Proben unverdünnt in jedes Well hinzugegeben und unter Folienabdeckung für 2h bei Raumtemperatur auf einem

Plattenshaker bei 500 pm inkubiert. Als nächstes wurde ein 4- maliger Waschvorgang mit 400 µl Waschpuffer durchgeführt. Nun wurden 200 µl des human SOST Konjugats zu jedem Well hinzugefügt und unter Folienabdeckung erneut 2h bei Raumtemperatur auf dem Mikroplattenshaker inkubiert. Nach einem erneuten Aspirations-und Waschvorgang, wurden in jedes Well 200 µl Substratlösung pipettiert und für 30 min unter Lichtschutz inkubiert. Anschließend erfolgte die Zugabe von 50 µl der Stopplösung in jedes Well und es kam zum gelben Farbumschlag. Innerhalb von 30 Minuten (min) erfolgte die Messung der optischen Dichte bei 450nm und Referenzlänge von 630nm.

2.2.7 Anleitung ELISA SAA

Zur Bestimmung der Konzentrationen des SAAs wurde das kommerziell erhältliche Invitrogen Human SAA ELISA Kit von Thermofisher verwendet.

Materialien:

- Human SAA Standard
- Standardverdünnungspuffer
- Human SAA Antikörper konjugierte Platte
- Human SAA Biotin Konjugat
- Streptavidin-HRP in 100x Verdünnung
- Streptavidin HRP Verdünner
- Stabilisiertes Chromogen (Tetramethylbenzidin)
- Waschpufferkonzentrat (
- Stopplösung

Der Standard mit 600 ng/ml wurde zur Bildung einer Verdünnungsreihe mit dem Standardverdünnungspuffer mit jeweils 300 µl verdünnt und nach Mischung und 10 min Wartezeit direkt verwendet. So ergaben sich folgende Konzentrationen:

Standard 1 600 ng/ml
Standard 2 300 n/ml
Standard 3 150 n/ml
Standard 4 75 ng/ml
Standard 5 37,5 ng/ml
Standard 6 18,8 ng/ml
Standard 7 9,4 ng/ml
Standard 0 0 ng/ml (Standardverdünnungsmittel)

Die Messung der Serumproben wurde in 200-facher, 300-facher oder in den meisten Fällen in 500-facher Verdünnung mit dem Standardpuffer durchgeführt. Bei Nachmessungen wurden auch Proben in 600-facher, 1200-facher, 2400-facher und 3200-facher Verdünnung in Verdünnungsreihen verwendet, wobei stets mindestens 2 µl des Serums pipettiert wurden.

Zu Beginn wurden 100 µl des Standards oder der vorverdünnten Proben in die entsprechenden Wells pipettiert, wobei 2 Wells für die Farbblanks leer verblieben. Anschließend wurden 50 µl des Human SAA Konjugates in jedes Well, außer denen der Farbblanks pipettiert und 2h bei Raumtemperatur inkubiert. Anschließend erfolgte ein 4-facher Waschvorgang. Von der nach dem Manual vorbereiteten Streptavidin-HRP Lösung wurden 100 µl in jedes Well außer den Farbblanks gegeben. Die abgedeckte Platte inkubierte 30 min vor dem erneuten 4-fachen Waschen. Nach der Zugabe von 100 µl stabilisiertem Chromogen, kam es zu einer Blaufärbung unter 30 min Inkubation unter Lichtausschluss. Durch die Zugabe von 100 µl Stopplösung erfolgte der Farbumschlag nach gelb. Die Auswertung wurde innerhalb von 2h durch einen Mikroplattenreader bei 450 nm durchgeführt.

2.2.8 Anleitung ELISA HMW-Adiponektin

Für die Bestimmung der Konzentrationen des HMW-Adiponektin wurde der kommerziell erhältliche Quantikine ELISA Human HMW Adiponectin/Acrp 30 Immunoassay von R & D Systems verwendet.

Materialien:

- Human HMW Adiponektin Mikroplatte
- Human HMW Adiponektin Konjugat
- Human HMW Adiponektin Standard
- Assay Verdünnungsmittel RD1W
- Kalibratorverdünnungsmittel RD6-61
- Waschpufferkonzentrat
- Farbreagenz A
- Farbreagenz B
- Stopplösung

Der Standard wurde auf 500pg/ml rekonstruiert und eine anschließende Verdünnungsreihen mit 200µl Transfers mit dem Kalibratorverdünnungsmittel durchgeführt.

Standard 1 500 ng/ml
Standard 2 250 ng/ml
Standard 3 125 ng/ml
Standard 4 62,5 ng/ml
Standard 5 31,3 ng/ml
Standard 6 15,6 ng/ml
Standard 7 7,8 ng/ml
Standard 8 3,9 ng/ml
Standard 0 0 ng/ml (Kalibratorverdünnungsmittel)

Die Messung der Serumproben erfolgte in 100-facher Verdünnung.

Auf 100 µl Assay Puffer in jedem Well, wurden 50 µl Standard oder vorverdünnten Probe gegeben und 3h bei Raumtemperatur inkubiert. Nach einem 4-maligen Waschvorgang wurden 200 µl Human HMW-Adiponektin Konjugat hinzugegeben und die Platte erneut 1h bei Raumtemperatur inkubiert. Nach dem erneuten 4-maligen Waschvorgang wurden 200 µl Substratlösung, welche vorher nach Manual hergestellt wurden, pipettiert. Unter 30 min Inkubation unter Lichtausschluss kam es zu einer Blaufärbung und durch die anschließende Zugabe von 50 µl Stopplösung zum Farbumschlag. Die optische Dichte wurde bei 450 nm durch einen Mikroplattenreader unter 540/570nm Wellenlängenkorrektur bestimmt.

2.2.9 Anleitung ELISA PIINP

Zur Bestimmung des PIINP wurde der kommerziell erhältliche ELISA von Cloud-Clone Corporation verwendet.

Materialien:

- PIINP Mikroplatte
- Standard
- Standardverdünnungsmittel
- Detektionsreagenz A
- Detektionsreagenz B
- TMB Substrat
- Waschpuffer (30x Konzentrat)

- Assay Verdünner A
- Assay Verdünner B
- Stopplösung

Der rekonstruierte Standard ergab eine Konzentration von 12.000 pg/ml. Die Verdünnungsreihe wurde mit Standardverdünnungsmittel durch Übertragung von 500µl durchgeführt und ergab folgende Konzentrationen:

Standard 1 6000 pg/ml
 Standard 2 3000 pg/ml
 Standard 3 1500 pg/ml
 Standard 4 750 pg/ml
 Standard 5 375 pg/ml
 Standard 6 87,5 pg/ml
 Standard 7 93,75 pg/ml
 Standard 0 0 pg/ml (Standardverdünnungsmittel)

Die Messung der Seren erfolgte in 50-facher Verdünnung mit Phosphatpuffer.

100 µl des Standards oder der vorverdünnten Proben wurden in die jeweiligen Wells pipettiert und 1h bei 37°C inkubiert. Danach wurde die Flüssigkeit ohne Waschvorgang aus den Wells entfernt. Als nächstes wurden 100 µl des vorverdünnten Detektionsreagenz A hinzugegeben und erneut 1h bei 37° C inkubiert. Die Flüssigkeit wurde drei Mal aspiriert und jedes Mal mit 350 µl der Waschlösung mit 1-2 Minuten Pause gewaschen. Nun wurden 100 µl des vorverdünnten Detektionsreagenz B hinzugegeben, abgedeckt und 30 min bei 37 °C inkubiert. Nach erneuten 5 Waschvorgängen wurden 90 µl Substratlösung pipettiert und 10-20 (aber nicht länger als 30) min bei 37°C, bei Dunkelheit inkubiert, wonach sich die Flüssigkeit blau verfärbte. Durch Zugabe der 50 µl Stopplösung kam es zum gelben Farbumschlag. Die Messung erfolgte bei 450nm.

2.2.10 Anleitung ELISA OPG

Zur Bestimmung der Konzentration des OPGs wurde der kommerziell erhältliche ELISA Osteoprotegerin von Biomedica verwendet.

Materialien:

- Mikrotiterplatte mit Antikörper beschichtet
- Waschpuffer (x20 Konzentration)

- Anti-OPG Antikörper
- Standards in Verdünnungen 1-6
- Kontrolle
- Assay Puffer
- Streptavidinkonjugat
- Substratlösung
- Stopplösung

Der Standard lag in diesem Kit bereits in den folgenden Verdünnungen vor:

Standard 1 20 pmol/l

Standard 2 10 pmol/l

Standard 3 5 pmol/l

Standard 4 2,5 pmol/l

Standard 5 1,25 pmol/l

Standard 0 0 pmol/l

Die Serumproben wurden unverdünnt untersucht.

Auf 150 µl Assay Puffer in jedem Well wurden 20 µl Standard, Probe oder Kontrolle hinzugegeben und vermischt. Anschließend erfolgte die Zugabe von 50 µl Anti-OPG-Antikörper gefolgt von 4h Inkubation bei Raumtemperatur. Nun erfolgten 5 Waschvorgänge mit 300 µl Waschpuffer, sowie anschließend das Pipettieren von 200µl Streptavidinkonjugat und 1h Inkubation bei Raumtemperatur. Nach einem erneuten Waschvorgang wurden 200 µl Substratlösung hinzugegeben und für 30 min in Dunkelheit inkubiert. Abschließend wurden 50 µl Stopplösung pipettiert und es erfolgte die optische Messung bei 450 nm mit Referenz bei 630 nm durch den Mikroplattenreader.

2.2.11 Anleitung ELISA RANKL

Zur Bestimmung der Konzentration des RANKL-Proteins wurde der kommerziell erhältliche Human Trance /RANKL/TNSF11 ELISA mit dem DuoSet Ancillary Reagent Kit 2 von R&D Systems verwendet.

Materialien:

- Human TRANCE Capture Antikörper
- Human TRANCE Detektionsantikörper
- Human TRANCE Standard
- Streptavidin-HRP
- Mikroplatte

- PBS
- Waschpuffer
- Reagenzverdünner
- Substratlösung
- Stopplösung

Nach Rekonstruktion des Standards wurde eine Verdünnungsreihe mit 500 µl Reagenzverdünner A durchgeführt, sodass folgende Konzentrationen entstanden:

Standard 1 5000 pg/ml
 Standard 2 2500 pg/ml
 Standard 3 1250 pg/ml
 Standard 4 625 pg/ml
 Standard 5 313 pg/ml
 Standard 6 156 pg/ml
 Standard 7 78,1 pg/ml
 Standard 0 0 pg/ml (Reagenzverdünner A)

Die Seren wurden in vierfacher Verdünnung mit Reagenzverdünner verwendet.

Im ersten Schritt wurde der rekonstruierter Capture Antikörper mit 100µl aufgetragen und über Nacht bei Raumtemperatur inkubiert. Am nächsten Morgen erfolgten 3 Waschvorgänge mit 400 µl Waschpuffer. Dann wurden 300 µl Reagenzverdünner in jedes Well pipettiert und bei Raumtemperatur für mindestens 1h inkubiert. Nach Wiederholung des Waschvorganges wurden 100 µl der vorverdünnten Proben oder des Standards hinzugegeben und 2h bei Raumtemperatur inkubiert. Es folgte ein erneuter Waschvorgang und die Zugabe von 100 µl des rekonstruierten Detektionsantikörpers und eine 2-stündige Inkubation bei Raumtemperatur. Nach erneutem Waschvorgang wurden 100 µl des rekonstruierten Streptavidins pipettiert und 20 min bei Raumtemperatur in Dunkelheit inkubiert. Nach erneutem Waschen und der Zugabe von 100 µl Substratlösung in jedes Well, wurde 20 Minuten ohne Lichtexposition bei Raumtemperatur erneut inkubiert. Durch die Hinzugabe von 50 µl Stopplösung, kam es zum Farbumschlag. Es erfolgte die Messung bei 450nm durch den ELISA Reader.

2.2.12 Anleitung ELISA BMP-2

Die Bestimmung der Konzentrationen des BMP-2 erfolgte mittels des kommerziell erhältlichen ELISA Human BMP2 ELISA von Thermofisher.

Materialien

- Mikrotiterplatte mit anti-human BMP-2 Antikörper beschichtet
- Human BMP-2 Standard
- Waschpuffer (20x Konzentration)
- Biotiniliertes Antikörperreagenz
- Streptavidin-HRP Reagenz
- TMB Substrat
- Stopplösung
- Assayverdünner A
- Assayverdünner B

Zunächst wurde der Standard auf 50 ng/ ml rekonstruiert und eine 3000 pg/ml Lösung hergestellt, welche für eine Verdünnungsreihe mit 250 µl des Assayverdünners A mit Transfer von 250 µl benutzt wurde. Es ergaben sich folgende Konzentrationen:

Standard 1 3000 pg/ml
 Standard 2 1500 pg/ml
 Standard 3 750 pg/ml
 Standard 4 375 pg/ml
 Standard 5 187,5 pg/ml
 Standard 6 93,75 pg/ml
 Standard 7 46,88 pg/ml
 Standard 0 0 pg/ml (Assay Verdünner A)

Die Serumproben wurden unverdünnt pipettiert.

Zu Beginn wurden 100 µl des Standards oder der Probe in die Wells gegeben und 2,5 h bei Raumtemperatur unter leichtem Einsatz eines Mikroplattenshakers inkubiert. Anschließend wurden 4 Waschvorgänge mit 300 µl Waschpuffer durchgeführt. Nun wurden 100 µl des vorbereiteten Biotynilated Antikörperreagenz hinzugegeben und 1h bei Raumtemperatur auf dem Shaker inkubiert. Es folgte ein erneuter Waschvorgang und die Zugabe von 100 µl der vorbereiteten Streptavidin-HRP Lösung und eine 45-minütige Inkubation. Nach erneutem Waschvorgang wurden 100 µl TMB Substrat hinzugegeben und die Platte 30 min bei Dunkelheit unter Shaking inkubiert. Als letztes erfolgte die Zugabe von 50 µl Stopplösung. Die Messung erfolgte bei 450nm durch den Mikroplattenreader.

2.2.13 Anleitung ELISA NTx

Zur Durchführung des NTx ELISAs wurde der kommerziell erhältliche ELISA Osteomark NTx Serum von Abbott verwendet.

Materialien:

- Mikrotiterplatte antigenbeschichtet
- Verdünnungspuffer
- Antikörperkonjugatkonzentrat
- Antikörperkonjugatverdünner
- Chromogenreagenz
- Gepuffertes Substrat
- Stopp-Reagenz
- Waschpuffer
- Standards 1-6
- Kontrollen Level 1,2

Die Standardverdünnungen waren im Kit bereits vorhanden in folgenden Verdünnungen:

Standard 1 40nM

Standard 2 20nM

Standard 3 10nM

Standard 4 5nM

Standard 0 0nM

Die Standards, Kontrollen und Serumproben wurden mit Verdünnungspuffer im Verhältnis 1:5 verdünnt. Nun wurden 100 µl der Standards, Kontrollen oder Proben in die Wells pipettiert. Es folgte die Gabe von 100 µl vorbereiteter Antikörperkonjugatlösung in jedes Well und eine Inkubationszeit von 90 min. Nach einem Waschvorgang mit 5-maligem Waschen mit 350 µl Waschpuffer, wurden 200 µl des vorbereiteten Chromogenreagenz hinzugefügt und für 30 min inkubiert. Anschließend wurden 100 µl Stopplösung hinzugegeben und die Messung erfolgte nach 5-minütigem Warten durch den Mikroplattenreader bei 450nm Wellenlänge.

2.2.14 Bestimmung der Serumkonzentrationen

Die Ergebnisse des Mikroplattenreaders wurden mittels des Programmes Magellan F50 V 7.0 des ELISA-Readers mittels 4-Parameterkurve ausgewertet und hinsichtlich der vorgenommenen Verdünnungen korrigiert.

2.3 Auswertung der Serumproben

Durch ein begrenztes Volumen an vorliegendem Patientenserum konnten nicht für alle Biomarker Nachmessungen im vollen Ausmaß erfolgen. Insbesondere bei den zuletzt durchgeführten Bestimmungen zu NTx, lag bei vielen Werten eine hohe Abweichung der Doppelwerte vor, sodass wir uns für einen Abbruch der weiteren Experimente und stattdessen für Nachmessungen beim Biomarker Visfatin entschieden. Die einzelnen Biomarker sind in der folgenden Tabelle aufgeschlüsselt.

Biomarker	Anzahl bestimmter Serumproben	Anzahl Werte < Minimum	Anzahl Werte > Maximum	Anzahl Doppelwerte zu hohe Abweichung
MMP-3	465	1	1	0
Calprotectin	465	0	0	0
VEGF	465	26	0	0
Visfatin	435	18	0	0
Leptin	465	0	0	0
Sclerostin	461	27	0	3
Adiponektin	455	0	0	0
SAA	458	1	0	0
PIINP	456	0	0	0
Osteoprotegerin	432	17	0	0
RANKL	449	337	0	4
BMP-2	432	289	0	0
NTx	162	0	20	76

Tabelle 3: Anzahl ausgewerteter Serumproben für Biomarker

Da bei den Biomarkern RANKL und BMP-2 die meisten Werte unterhalb des Minimums des messbaren Bereichs lagen und Nachmessungen nicht mehr erfolgen konnten, wurden diese beiden Biomarker nicht statistisch ausgewertet. Ebenso wurde NTx wegen der wenigen Werte und großen Abweichungen der Doppelwerte nicht in die weitere statistische Analyse miteinbezogen.

2.4 Statistik

Die statistische Auswertung erfolgte mittels der Programme IBM SPSS Statistics Version 28 und GraphPad Prism 9.

Für die deskriptive Statistik wurden mittels dieser Mittelwerte, Häufigkeiten in % und Standardabweichungen bestimmt.

Die Kohorte wurde anschließend in Progressoren und Nicht-Progressoren eingeteilt: Diese Einteilung erfolgte unabhängig jeweils zu 3 Zeitpunkten nach 2, 4 und 6 Jahren und zu jedem Zeitpunkt einmal nach dem mSASSS und einmal nach der Syndesmophytenneubildung, wie bereits im Vorhinein unter 2.1 beschrieben. So ergaben sich 6 Gruppen. In allen Gruppen wurden die Progressoren und Nicht-Progressoren erneut mittels deskriptiver Statistik für die PatientInnencharakteristika und die Biomarkerkonzentrationen untersucht. Zudem wurde mittels Mann-Whitney-U-Test für metrische Variablen und des Fishers Exact Test für kategoriale Variablen untersucht, ob Unterschiede zwischen diesen Gruppen bestehen. Das Signifikanzniveau wurde als $p < 0,05$ definiert.

Um eine Veränderung der Biomarker über die Zeit von der Baseline zu 3 Monaten, 2 Jahren und 6 Jahren zu untersuchen, wurde der Wilcoxon-Test verwendet. Die Analyse wurde einmal unter Einbeziehung aller für den jeweiligen Zeitpunkt vorliegenden Werte durchgeführt und einmal ausschließlich für die PatientInnen für die zu allen 4 Zeitpunkten Werte vorliegen.

Zur Untersuchung einer Assoziation der metrischen Variablen CRP, ASDAS, BASDAI und BMI und den Biomarkern zur Baseline wurde eine lineare Regression durchgeführt. Eine unterschiedliche Verteilung der Biomarkerkonzentrationen in Abhängigkeit von kategorialen Variablen, wie dem Geschlecht und dem Vorliegen einer chronisch-entzündlichen Darmerkrankung, wurde mittels Mann-Whitney-U-Test durchgeführt.

Mittels logistischer Regression wurde zunächst untersucht, ob die später im multivariablen Modell verwendeten klinischen PatientInnencharakteristika Geschlecht, BMI, Rauchen, CRP, Symptombdauer, mSASSS und Syndesmophyten mit der radiografischen Progression assoziiert sind. Anschließend wurde mittels logistischer Regression ein Zusammenhang und möglicher Vorhersagewert der Biomarker mit dem Vorliegen einer radiografischen Progression untersucht. Die Analyse wurde für alle 6

Einteilungen nach Progressoren, welche oben erläutert wurden, in einer univariablen und multivariablen logistischen Regression durchgeführt. Die multivariable Analyse wurde bei Einteilung nach mSASSS für Geschlecht, BMI, CRP >5 mg/l, Rauchen, Symptombdauer und mSASSS zur Baseline adjustiert. Bei Einteilung nach Syndesmophyten erfolgte die Einbeziehung von Geschlecht, BMI, CRP >5mg/l, Rauchen, Symptombdauer und Syndesmophyten zur Baseline.

Dieselben Analysen wurden zur Untersuchung der Biomarkerverläufe erneut für die Veränderungen der Konzentrationen der Biomarker, einmal von der Baseline zu 3 Monaten und für die Differenz von der Baseline zu 2 Jahren durchgeführt. Im multivariablen Modell erfolgte die Einbeziehung der oben genannten Variablen unter Ergänzung der jeweiligen Biomarkerkonzentration zur Baseline.

Im nächsten Schritt wurde untersucht, ob Kombinationen von Biomarkern die Vorhersage erhöhen können. Die Kombination aus Leptin, Visfatin und HMW-Adiponektin, welche in der ENRADAS-Kohorte als Kombination signifikant war, wurde mittels logistischer Regression in allen 6 Einteilungen nach Progressoren untersucht (Rademacher et al., 2019). Zudem wurden die Kombinationen der Biomarker, welche eine signifikante Assoziation bzw. einen signifikanten Trend für die radiografische Progression gezeigt hatten mit $p < 0,05$ oder $p < 0,1$ untersucht.

Zur Überprüfung des prädiktiven Wertes, der in der logistischen Regression signifikanten Biomarker wurde eine Receiver Operating Characteristic (ROC)-Kurve gebildet, zunächst ausschließlich mit den Biomarkern. Anschließend erfolgte die Analyse im multivariablen Modell unter Adjustierung der oben genannten Variablen (Geschlecht, BMI, CRP >5 mg/l, Rauchen, Symptombdauer und mSASSS oder Syndesmophytenneubildung). Die Bildung der ROC-Kurve erfolgte aus den Wahrscheinlichkeiten der multivariablen logistischen Regression. Zudem wurde eine ROC-Analyse nur mit den Variablen des multivariablen Modells ohne Biomarker durchgeführt.

3. Ergebnisse:

3.1 Kohortencharakterisierung

Von den 137 in die Auswertung eingeschlossenen PatientInnen war die Mehrheit mit 98 Patienten (71,5%) männlichen Geschlechts, HLA-B27 positiv (78,8%) und

durchschnittlich 41,9 Jahre alt. Ein Drittel der Kohorte gab an Raucher zu sein. Die durchschnittliche Symptombdauer lag bei 16 Jahren. Die Baselinecharakteristika sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Basisdaten der PatientInnen	Anzahl (n)	Alle PatientInnen
Männlich n (%)	137	98 (71,5)
Alter in Jahren	137	42,0 (10,8)
Raucher n (%)	118	42 (35,6)
BMI in kg/m²	95	26,1 (3,9)
Symptombdauer in Jahren	134	16,0 (10,4)
HLA-B27 positiv n (%)	137	108 (78,8)
CRP in mg/l	135	18,6 (18,2)
ESR in mm/h	135	26,1 (20,6)
ASDAScrp-Score in Punkten	134	3,9 (0,7)
BASDAI-Score in Punkten	137	6,1 (1,6)
BASFI-Score in Punkten	133	5,5 (2,0)
mSASSS in Punkten	137	10,6 (16,1)
Anzahl Syndesmophyten	137	3,3 (5,0)

Tabelle 4: PatientInnencharakteristika zur Baseline (Metrische Variablen werden als Mittelwerte mit (STD=Standardabweichung) angegeben)

3.2 Analyse der Untergruppen

3.2.1 Vergleich Progressoren und Nicht-Progressoren nach 2 Jahren

Nach der Einteilung der Kohorte anhand der mSASSS-Progression nach 2 Jahren, ergab sich eine Subgruppe von 44 Progressoren und 89 Nicht-Progressoren. Progressoren waren signifikant häufiger männlich, wiesen eine längere Symptombdauer von durchschnittlich 3,1 Jahren auf und waren durchschnittlich 7 Jahre älter bei Beginn der Studie. Die Progressoren besaßen zudem eine höhere Anzahl an Syndesmophyten und hatten einen durchschnittlich um 13,6 Punkte höheren mSASSS zur Baseline.

In der Einteilung in Progressoren nach Syndesmophytenbildung nach 2 Jahren ergab sich eine Gruppe von 28 Progressoren und 88 Nicht-Progressoren. Signifikante Unterschiede zwischen den Gruppen zeigten sich hier bezüglich des Alters zu Beginn der Studie (Progressoren waren 9,8 Jahre älter), sowie der Anzahl der Syndesmophyten (4,3 Syndesmophyten mehr bei den Progressoren) und dem mSASSS (bei Progressoren 14,1 Punkte mehr zu Beginn). Die gesamten Charakteristika der Untergruppen sind in Tabelle 2 für beide Einteilungen ersichtlich.

Basisdaten der PatientInnen	Einteilung nach Δ mSASSS ≥ 2					Einteilung nach Syndesmophytenneubildung ≥ 1				
	N	Gesamt (n=133)	P (n=44)	NP (n= 89)	p-Wert	N	Gesamt (n=116)	P (n=28)	NP (n= 88)	p-Wert
Männlich n (%)	133	95 (71,4)	40 (90,9)	55 (61,8)	<0,001	116	84 (72,4)	24 (85,7)	60 (68,2)	0,090
Alter in Jahren	133	41,9 (10,9)	46,6 (9,3)	39,6 (10,9)	<0,001	116	41,6 (11,0)	49,1 (9,9)	39,3 (10,4)	<0,001
Raucher n (%)	114	42 (36,8)	15 (44,1)	27 (33,7)	0,638	102	34 (33,3)	9 (37,5)	25 (32,1)	0,956
BMI in kg/m ²	91	26,1 (3,8)	26,9 (3,1)	25,7 (4,1)	0,063	80	26,1 (4,0)	27,0 (3,6)	25,8 (4,1)	0,160
Symptomedauer in Jahren	130	16,0 (10,4)	18,0 (8,9)	14,9 (11,0)	0,034	113	15,6 (10,2)	19,1 (11,1)	14,5 (9,7)	0,050
HLA-B27 positiv n (%)	133	104 (78,2)	34 (77,3)	70 (78,7)	1,000	116	92 (79,3)	23 (82,1)	69 (78,4)	0,793
CRP in mg/l	131	18,0 (17,1)	22,2 (18,1)	15,9 (16,2)	0,15	114	18,3 (18,1)	17,6 (17,3)	18,5 (18,4)	0,774
ESR in mm/h	131	25,4 (19,9)	28,6 (19,2)	23,9 (20,2)	0,77	114	25,0 (20,1)	23,3 (18,6)	25,6 (20,6)	0,621
ASDAScrp-Score in Punkten	130	3,9 (0,7)	3,9 (0,7)	3,8 (0,7)	0,971	114	3,9 (0,7)	3,9 (0,6)	3,8 (0,7)	0,838
BASDAI-Score in Punkten	133	6,1 (1,6)	5,8 (1,6)	6,3 (1,6)	0,14	116	6,1 (1,6)	5,8 (1,6)	6,3 (1,6)	0,347
BASFI-Score in Punkten	129	5,5 (2,0)	5,4 (1,8)	5,6 (2,1)	0,526	112	5,5 (2,0)	5,5 (1,8)	5,5 (2,0)	0,931

mSASSS in Punkten	133	10,6 (16,0)	19,7 (18,8)	6,1 (12,2)	<0,001	116	10,1 (15,8)	20,8 (21,6)	6,7 (11,7)	<0,001
Anzahl Syndesmophyten	133	3,3 (5,0)	6,0 (5,9)	1,9 (3,8)	<0,001	116	3,1 (4,9)	6,4 (6,7)	2,1 (3,7)	<0,001

Tabelle 5 PatientInnencharakteristika Progressoren und Nicht-Progressoren nach 2 Jahren Metrische Variablen werden als Mittelwerte mit (Standardabweichung) angegeben (P=Progressoren, NP= Nicht-Progressoren, N=Anzahl); Ermittlung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-U Test für metrische Variablen und Fishers exact Test für kategoriale Variablen: Signifikanzniveau: $p < 0,05$ (fett markiert)

Bei der Einteilung der Progressoren nach mSASSS ergaben sich signifikant höhere Werte für die Biomarker Calprotectin, Sclerostin und SAA bei den Progressoren nach 2 Jahren. In der Einteilung nach Syndesmophytenneubildung zeigten sich bei den Progressoren signifikant höhere Werte für Sclerostin. Die gesamten Ergebnisse der Konzentrationen der Subgruppen nach beiden Einteilungen sind in Tabelle 6 nachfolgend dargestellt.

Biomarker	Einteilung nach Δ mSASSS ≥ 2					Einteilung nach Syndesmophytenneubildung ≥ 1				
	N	Gesamt (n=133)	P (n=43)	NP (n=90)	p-Wert	N	Gesamt (n=116)	P (n=28)	NP (n=88)	p-Wert
MMP3 in ng/ml (STD)	133	21,8 (13,3)	22,8 (11,6)	21,4 (14,1)	0,165	116	22,76 (13,7)	22,9 (10,2)	22,7 (14,7)	0,416
VEGF in pg/ml (STD)	133	401,2 (255,5)	430,0 (295,2)	387,0 (232,9)	0,459	116	414,5 (263,8)	410,0 (310,0)	416,0 (249,3)	0,661
Calprotectin in ng/ml (STD)	133	7,6 (9,8)	9,8 (15,0)	6,5 (5,5)	0,043	116	8,0 (10,4)	11,0 (18,3)	7,1 (5,9)	0,460
Leptin in ng/ml (STD)	133	13,7 (19,7)	9,4 (7,0)	15,9 (23,4)	0,586	116	12,7 (15,8)	11,9(17,6)	12,9 (15,3)	0,661
Visfatin in ng/ml (STD)	123	3,2 (4,3)	4,4 (5,7)	2,6 (3,2)	0,071	106	3,4 (4,4)	4,7 (6,6)	3,0 (3,5)	0,277
Sclerostin in pg/ml (STD)	132	122,4 (74,6)	146,0 (80,6)	111,0 (69,2)	0,009	115	122,3 (73,1)	151,5 (83,3)	113,3 (67,7)	0,021
SAA in pg/ml (STD)	133	0,3 (0,7)	0,3 (0,7)	0,3 (0,7)	0,031	116	0,3423 (0,8)	0,3 (0,7)	0,4 (0,8)	0,951
HMW-Adiponektin	132	4,8 (2,8)	4,7 (3,3)	4,8 (2,5)	0,533	115	4,7 (2,9)	4,7 (3,9)	4,7 (2,5)	0,379

in µg/ml (STD)										
PIINP in ng/ml	131	33,1 (14,2)	33,1 (13,2)	33,2 (14,8)	0,918	114	33,7 (14,0)	35,1 (11,2)	33,2 (14,8)	0,190
Osteoprotegerin in pmol/l	130	4,5 (1,8)	4,3 (1,4)	4,6 (2,0)	0,950	113	4,5 (1,8)	4,4 (1,2)	4,5 (2,0)	0,640

Tabelle 6 Biomarkerkonzentrationen im Durchschnitt der Progressoren und Nicht-Progressoren nach 2 Jahren (P=Progressoren, NP= Nicht-Progressoren STD=Standardabweichung, N=Anzahl); Ermittlung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-U-Test, Signifikanzniveau: $p < 0,05$ (fett markiert)

3.2.2 Vergleich Progressoren und Nicht-Progressoren nach 4 Jahren

Die Einteilung nach mSASSS nach 4 Jahren ergab 44 Progressoren und 92 Nicht-Progressoren. Die Gruppe der Progressoren zeigte signifikante Unterschiede bezüglich des männlichen Geschlechts (93,2% der Progressoren waren Männer, bei den Nicht-Progressoren 60,9%), höheren Alters (Progressoren waren 6,4 Jahre älter), den Mittelwerten des BASDAI (Nicht-Progressoren hatten durchschnittlich 0,6 Punkte höhere Werte), sowie der Anzahl an Syndesmophyten und dem mSASSS zur Baseline verglichen mit den Nicht-Progressoren.

Eine Progression im Sinne einer Bildung von mindestens zwei Syndesmophyten über 4 Jahren zeigten 37 PatientInnen, verglichen mit 86 Nicht-Progressoren. Man sah hier ebenfalls signifikante Unterschiede bezüglich des Geschlechts (89,2% der Progressoren waren Männer, verglichen mit 64,0% der Nicht-Progressoren), des Alters (Progressoren waren 7,6 Jahre älter), aber auch der Symptombdauer (Progressoren hatten eine 4,9 Jahre längere Symptombdauer), sowie der Anzahl an Syndesmophyten und des mSASSS zur Baseline. Die einzelnen Ergebnisse der PatientInnencharakteristika nach beiden Einteilungen sind in Tabelle 7 ersichtlich.

Basisdaten der PatientInnen	Einteilung nach Δ mSASSS ≥ 4					Einteilung nach Syndesmophytenneubildung ≥ 2				
	N	Gesamt (n=136)	P (n=44)	NP (n=92)	p-Wert	N	Gesamt (n=123)	P (n=37)	NP (n=86)	p-Wert
Männlich n (%)	136	97 (71,3)	41 (93,2)	56 (60,9)	<0,001	123	88 (71,5)	33 (89,2)	55 (64,0)	0,004

Alter in Jahren	136	41,9 (10,8)	46,2 (10,1)	39,8 (10,6)	0,002	123	42,2 (11,2)	47,5 (11,0)	39,9 (10,5)	0,001
Raucher n (%)	117	41 (35,0)	16 (47,1)	25 (30,1)	0,217	106	36 (34,0)	12 (38,7)	24 (32,0)	0,378
BMI in kg/m²	94	26,0 (3,9)	26,3 (2,8)	25,9 (4,3)	0,312	84	26,2 (3,9)	27,1 (3,2)	25,8 (4,1)	0,079
Symptomdauer in Jahren	133	15,5 (10,4)	17,6 (9,0)	14,9 (10,9)	0,055	120	15,9 (10,6)	19,3 (10,6)	14,54 (10,4)	0,017
HLA-B27 positiv n (%)	136	107 (78,7)	35 (79,5)	72 (78,3)	1,000	123	98 (79,7)	29 (78,4)	69 (80,2)	0,811
CRP in mg/l	134	18,4 (18,2)	22,3 (17,7)	16,5 (18,3)	0,13	121	18,9 (18,8)	22,7 (21,7)	17,2 (17,3)	0,113
ESR in mm/h	134	26,0 (20,7)	29,4 (19,4)	24,3 (21,2)	0,051	121	26,8 (20,9)	28,3 (18,6)	26,1 (22,0)	0,291
ASDAScrp-Score in Punkten	133	3,9 (0,7)	3,9 (0,7)	3,8 (0,8)	0,876	120	3,8 (0,7)	3,9 (0,7)	3,8 (0,7)	0,521
BASDAI-Score in Punkten	136	6,1 (1,6)	5,7 (1,4)	6,3 (1,6)	0,035	123	6,0 (1,6)	6,1 (1,5)	6,0 (1,6)	0,823
BASFI-Score in Punkten	132	5,4 (2,0)	5,5 (1,9)	5,4 (2,1)	0,805	120	5,4 (2,1)	5,8 (1,9)	5,3 (2,1)	0,287
mSASSS in Punkten	136	10,6 (16,1)	19,9 (17,9)	6,2 (13,2)	<0,001	123	11,5 (16,7)	21,2 (21,6)	7,4 (14,8)	<0,001
Anzahl Syndesmophyten	136	3,3 (5,0)	6,1 (5,5)	1,9 (4,2)	<0,001	123	3,6 (5,2)	6,4 (5,1)	2,3 (4,7)	<0,001

Tabelle 7 PatientInnencharakteristika Progressoren und Nicht-Progressoren nach 4 Jahren Metrische Variablen werden als Mittelwerte mit (Standardabweichung) angegeben (P=Progressoren, NP= Nicht-Progressoren, N=Anzahl); Ermittlung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-U Test für metrische Variablen und Fishers exact Test für kategoriale Variablen: Signifikanzniveau: $p < 0,05$ (fett markiert)

Bei den Serumkonzentrationen der Biomarker ließ sich nach der Einteilung nach mSASSS nach 4 Jahren ein signifikant höherer Wert des SAA bei Progressoren zeigen. In der Untergruppe der Progressoren nach Syndesmophyten zeigten sich signifikant höhere Konzentrationen von Visfatin und Sclerostin zur Baseline. Die gesamten Ergebnisse sind in Tabelle 8 dargestellt.

	Einteilung nach Δ mSASSS ≥ 4	Einteilung nach Syndesmophytenneubildung ≥ 2
--	---	---

Biomarker	N	Gesamt (n=136)	P (n=44)	NP (n=92)	p-Wert	N	Gesamt (n=123)	P (n=37)	NP (n=86)	p-Wert
MMP3 in ng/ml (STD)	136	22,4 (14,6)	22,8 (11,4)	22,2 (16,0)	0,19	123	22,4 (14,8)	21,0 (8,4)	22,35 (14,8)	0,997
VEGF in pg/ml (STD)	136	402 (253,5)	396,4 (192,8)	404,7 (278,8)	0,485	123	414,7 (258,5)	381,2 (185,0)	429,2 (284,1)	0,151
Calprotectin in ng/ml (STD)	136	7,6 (9,7)	7,1 (5,6)	7,8 (11,1)	0,381	123	7,1 (6,0)	7,4 (6,1)	6,9 (6,0)	0,107
Leptin in ng/ml (STD)	136	13,3 (18,9)	8,2 (6,8)	15,7 (22,2)	0,065	123	14,3 (20,4)	10,8 (12,0)	15,7 (23,0)	0,437
Visfatin in ng/ml (STD)	126	3,2 (4,2)	2,9 (4,4)	3,3 (4,1)	0,539	115	3,1 (4,0)	3,2 (4,7)	3,1 (3,6)	0,002
Sclerostin in pg/ml (STD)	135	122 (74,0)	131,9 (77,8)	117,3 (72,1)	0,232	122	121,6 (74,5)	135,7 (67,4)	115,7 (76,9)	0,007
SAA in pg/ml (STD)	136	0,3 (0,8)	0,3 (0,8)	0,3 (0,8)	0,025	123	0,3 (0,8)	0,4 (0,8)	0,3 (0,7)	0,905
HMW-Adiponektin in µg/ml (STD)	135	4,8 (27,8)	4,7 (3,3)	4,7 (2,5)	0,554	123	4,8 (2,9)	5,0 (3,5)	4,7 (2,6)	0,952
PIINP in ng/ml	134	33,3 (14,3)	32,7 (13,2)	33,6 (14,9)	0,719	122	33,4 (14,7)	32,3 (12,7)	33,9 (15,5)	0,829
Osteoprotegerin in pmol/l	133	4,4 (1,8)	4,4 (1,4)	4,5 (2,0)	0,660	121	4,4 (1,8)	4,4 (1,4)	4,4 (2,0)	0,194

Tabelle 8 Biomarkerkonzentrationen im Durchschnitt der Progressoren und Nicht-Progressoren nach 4 Jahren (P=Progressoren, NP= Nicht-Progressoren STD=Standardabweichung, N=Anzahl); Ermittlung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-U Test, Signifikanzniveau: $p < 0,05$ (fett markiert)

3.2.3 Vergleich Progressoren und Nicht-Progressoren nach 6 Jahren

Anhand des mSASSS ergab sich die Einteilung in 36 Progressoren und 50 Nicht-Progressoren nach 6 Jahren. An signifikanten Unterschieden in den PatientInnencharakteristika zur Baseline ließen sich das männliche Geschlecht (91,7% der Progressoren waren männlich, bei den Nicht-Progressoren 58%), die Symptombdauer (Progressoren hatten eine 4,8 Jahre längere Symptombdauer), das Alter (Progressoren waren 6,9 Jahre älter), sowie auch der BMI (Progressoren hatten einen um 2,1 Punkte

höheren BMI) nachweisen. Auch die Konzentration des CRPs (Progressoren hatten ein 7 mg/l höheres CRP) unterschied sich und Progressoren wiesen mehr strukturelle Veränderungen zur Baseline auf.

Bei der Unterteilung nach Syndesmophyten ergaben sich 30 Progressoren und 50 Nicht-Progressoren. Auch hier zeigten sich Unterschiede bezüglich Symptombdauer (Progressoren hatten eine 6,9 Jahre längere Symptombdauer), dem Alter und dem BMI (Progressoren wiesen einen durchschnittlich 2,1 Punkte höheren BMI auf), sowie Anzahl der Syndesmophyten und der mSASSS. Die einzelnen Ergebnisse der PatientInnencharakteristika nach beiden Einteilungen mit Signifikanzen sind in Tabelle 9 dargestellt.

Basisdaten der PatientInnen	Einteilung nach Δ mSASSS ≥ 4					Einteilung nach Syndesmophytenneubildung ≥ 2				
	N	Gesamt (n=86)	P (n=36)	NP (n=50)	p-Wert	N	Gesamt (n=80)	P (n=30)	NP (n=50)	p-Wert
Männlich n (%)	86	62 (72,1)	33 (91,7)	29 (58,0)	0,001	80	57 (71,3)	26 (86,7)	31 (62,0)	0,022
Alter in Jahren	86	41,2 (10,1)	45,2 (9,8)	38,3 (9,5)	0,002	80	41,3 (10,5)	46,1 (10,0)	38,5 (9,8)	0,002
Raucher n (%)	72	29 (40,3)	13 (48,1)	16 (35,6)	0,589	67	27 (40,3)	10 (45,5)	17 (37,8)	0,679
BMI in kg/m ²	51	25,6 (3,6)	26,8 (2,6)	24,7 (4,0)	0,025	49	25,6 (3,8)	27,6 (3,3)	24,5 (3,7)	0,005
Symptombdauer in Jahren	83	15,6 (9,3)	18,3 (9,2)	13,5 (8,9)	0,015	77	15,6 (9,1)	19,9 (7,6)	13,0 (9,1)	<0,001
HLA-B27 positiv n (%)	86	66 (76,7)	27 (75,0)	39 (78,0)	0,799	80	62 (77,5)	22 (73,3)	40 (80,0)	0,583
CRP in mg/l	85	20,0 (18,7)	24,1 (19,1)	17,1 (18,0)	0,040	79	20,1 (20,4)	22,5 (21,8)	18,7 (19,6)	0,293
ESR in mm/h	85	27,4 (20,6)	31,7 (20,9)	24,3 (20,1)	0,052	79	26,2 (20,3)	28,0 (17,2)	25,0 (22,1)	0,102
ASDAScrp-Score in Punkten	84	3,9 (0,8)	3,8 (0,8)	3,9 (0,7)	0,378	78	3,9 (0,8)	3,8 (0,8)	3,9 (0,8)	0,229
BASDAI-Score in Punkten	86	6,0 (1,7)	5,5 (1,4)	6,3 (1,8)	0,10	80	6,0 (1,7)	5,7 (1,6)	6,2 (1,8)	0,113

BASFI-Score in Punkten	84	5,4 (2,1)	5,2 (1,9)	5,4 (2,3)	0,567	78	5,3 (2,1)	5,5 (1,8)	5,2 (2,3)	0,780
mSASSS in Punkten	86	9,0 (13,8)	18,1 (17,0)	2,4 (4,5)	<0,001	80	8,7 (13,7)	16,6 (15,0)	4,0 (10,4)	<0,001
Anzahl Syndesmophyten	86	2,8 (4,4)	5,6 (5,4)	0,7 (1,6)	<0,001	80	2,7 (4,5)	5,1 (5,0)	1,3 (3,4)	<0,001

Tabelle 9 PatientInnencharakteristika Progressoren und Nicht-Progressoren nach 6 Jahren Metrische Variablen werden als Mittelwerte mit (Standardabweichung) angegeben (P=Progressoren, NP= Nicht-Progressoren, N=Anzahl); Ermittlung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-U Test für metrische Variablen und Fishers exact Test für kategoriale Variablen: Signifikanzniveau: p<0,05 (fett markiert)

In den Konzentrationen der Biomarker zeigte sich nur bei der Unterteilung nach Syndesmophyten signifikant höhere Konzentrationen des Sclerostins bei den Progressoren zur Baseline. Die gesamten Ergebnisse sind in Tabelle 10 ersichtlich.

Biomarker	Einteilung nach Δ mSASSS ≥ 4					Einteilung nach Syndesmophytenneubildung ≥ 2				
	N	Gesamt (n=86)	P (n=36)	NP (n=50)	p-Wert	N	Gesamt (n=80)	P (n=30)	NP (n=50)	p-Wert
MMP3 in ng/ml (STD)	86	21,6 (13,6)	22,1 (10,2)	21,3 (15,8)	0,239	80	21,8 (14,0)	22,4 (10,7)	22,1 (15,8)	0,673
VEGF in pg/ml (STD)	86	385,3 (225,1)	412,2 (199,7)	365,9 (241,9)	0,218	80	391,2 (231,2)	411,7 (221,7)	378,9 (238,1)	0,306
Calprotectin in ng/ml (STD)	86	7,7 (11,4)	9,1 (15,7)	6,8 (6,9)	0,147	80	7,8 (11,8)	9,3 (17,1)	6,9 (6,9)	0,279
Leptin in ng/ml (STD)	86	11,8 (19,5)	8,1 (6,3)	14,5 (24,8)	0,854	80	12,3 (20,1)	11,1 (13,0)	13,1 (23,5)	0,558
Visfatin in ng/ml (STD)	79	2,6 (3,7)	2,8 (4,3)	2,4 (3,1)	0,508	75	2,5 (3,7)	2,9 (4,4)	2,3 (3,1)	0,218
Sclerostin in pg/ml (STD)	85	106,4 (63,1)	117,8 (63,7)	98,4 (62,0)	0,112	80	109,3 (64,1)	128,9 (70,6)	97,5 (57,4)	0,049
SAA in pg/ml (STD)	86	0,4 (0,8)	0,3 (0,6)	0,4 (0,9)	0,151	80	0,4 (0,9)	0,3 (0,7)	0,5 (1,0)	0,512

HMW-Adiponektin in µg/ml (STD)	85	4,6 (2,4)	4,6 (2,4)	4,5 (2,3)	0,908	79	4,5 (2,4)	4,4 (2,4)	4,5 (2,5)	0,904
PIINP in ng/ml	84	33,4 (16,3)	33,2(13,9)	33,5 (17,)	0,761	78	33,8 (16,7)	32,3 (13,1)	34,8 (18,7)	0,644
Osteoprotegerin in pmol/l	83	4,7 (2,1)	4,3 (1,4)	5,0 (2,4)	0,232	78	4,7 (2,1)	4,3 (1,4)	4,9 (2,4)	0,400

Tabelle 10 Biomarkerkonzentrationen im Durchschnitt der Progressoren und Nicht-Progressoren nach 6 Jahren (P=Progressoren, NP= Nicht-Progressoren STD=Standardabweichung, N=Anzahl); Ermittlung des p-Wertes mittels Mann-Whitney-U Test, Signifikanzniveau: $p \leq 0,05$ (fett markiert)

3.3 Veränderung der Biomarkerkonzentrationen über die Zeit unter TNF α -Inhibitortherapie

3.3.1 Konzentrationen der Biomarker zu den verschiedenen Zeitpunkten

Bei allen untersuchten Biomarkern kam es zu Veränderungen der Konzentrationen über die Zeit. Es zeigte sich eine signifikante Abnahme der durchschnittlichen Konzentrationen an MMP-3, VEGF, Calprotectin und SAA vom Zeitpunkt der Baseline zu jeweils dem Zeitpunkt von 3 Monaten, 2 Jahren und 6 Jahren. Sclerostin zeigte eine signifikante Zunahme der Konzentration von der Baseline zu 2 Jahren und der Baseline zu 6 Jahren. Für PIINP sahen wir eine signifikante Abnahme der Konzentration zwischen Baseline und 3 Monaten. Bei Osteoprotegerin zeigte sich eine signifikante Abnahme der Konzentration von der Baseline zu 3 Monaten und nach 6 Jahren. Auch HMW-Adiponektin zeigt eine signifikante Abnahme zwischen Baseline und nach 6 Jahren. Die gesamten Ergebnisse sind in den folgenden Boxplots in Abbildung 4 dargestellt.

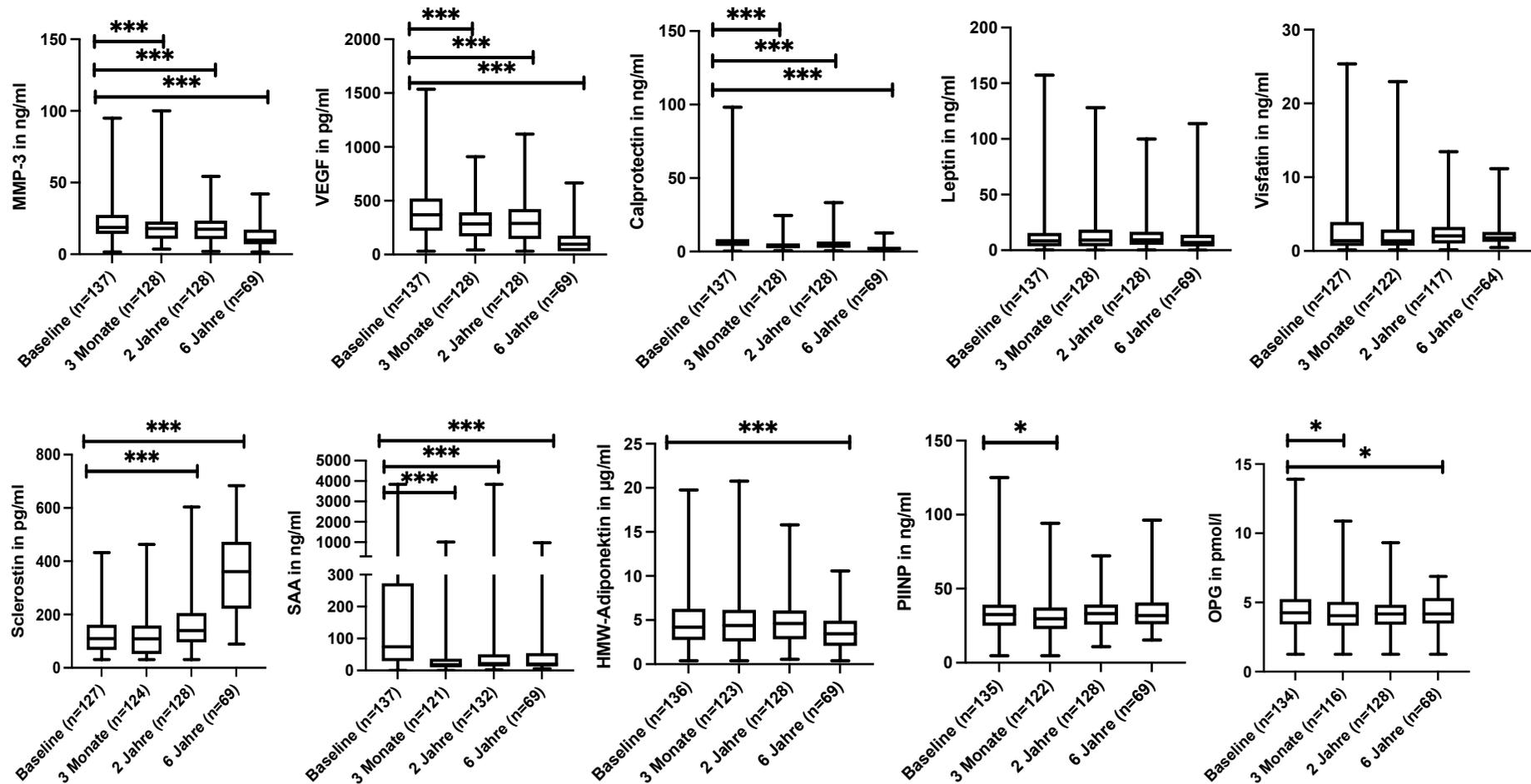


Abbildung 4: Verlauf der Biomarkerkonzentrationen unter TNF α -Inhibitortherapie Darstellung als Boxplots mit allen vorliegenden Werten zu den verschiedenen Zeitpunkten (BL=Baseline, 3Mo= 3 Monate, 2J=2Jahre, 6J=6Jahre) mit Signifikanzen erhoben mittels Wilcoxon Test *p<0,05; **p<0,01, ***p<0,001

3.3.2 Konzentrationsverlauf der Biomarker über die Zeit

Unter Auswertung der Konzentrationen der PatientInnen ausschließlich mit vorliegenden Werten zu allen Zeitpunkten, über den gesamten Zeitraum von 6 Jahren, zeigten sich eine signifikante Änderung der Konzentration von Baseline zu jeweils allen 3 Zeitpunkten für VEGF und SAA. Für MMP-3 und Calprotectin lag eine signifikante Abnahme der Werte von der Baseline zu 3 Monaten und Baseline zu 6 Jahren vor. Bei Sclerostin kam es zu einer Zunahme der Konzentration zum 2-Jahres- und zum 6-Jahreszeitpunkt. Für die Adipokine Visfatin und Leptin war eine signifikante Zunahme von der Baseline zu 2 Jahren ersichtlich. HMW-Adiponektin nahm von der Baseline zu 6 Jahren signifikant ab. Und für Osteoprotegerin lag eine signifikante Konzentrationsabnahme von der Baseline zu 3 Monaten vor. Die gesamten Ergebnisse sind in den Boxplots in Abbildung 5 dargestellt.

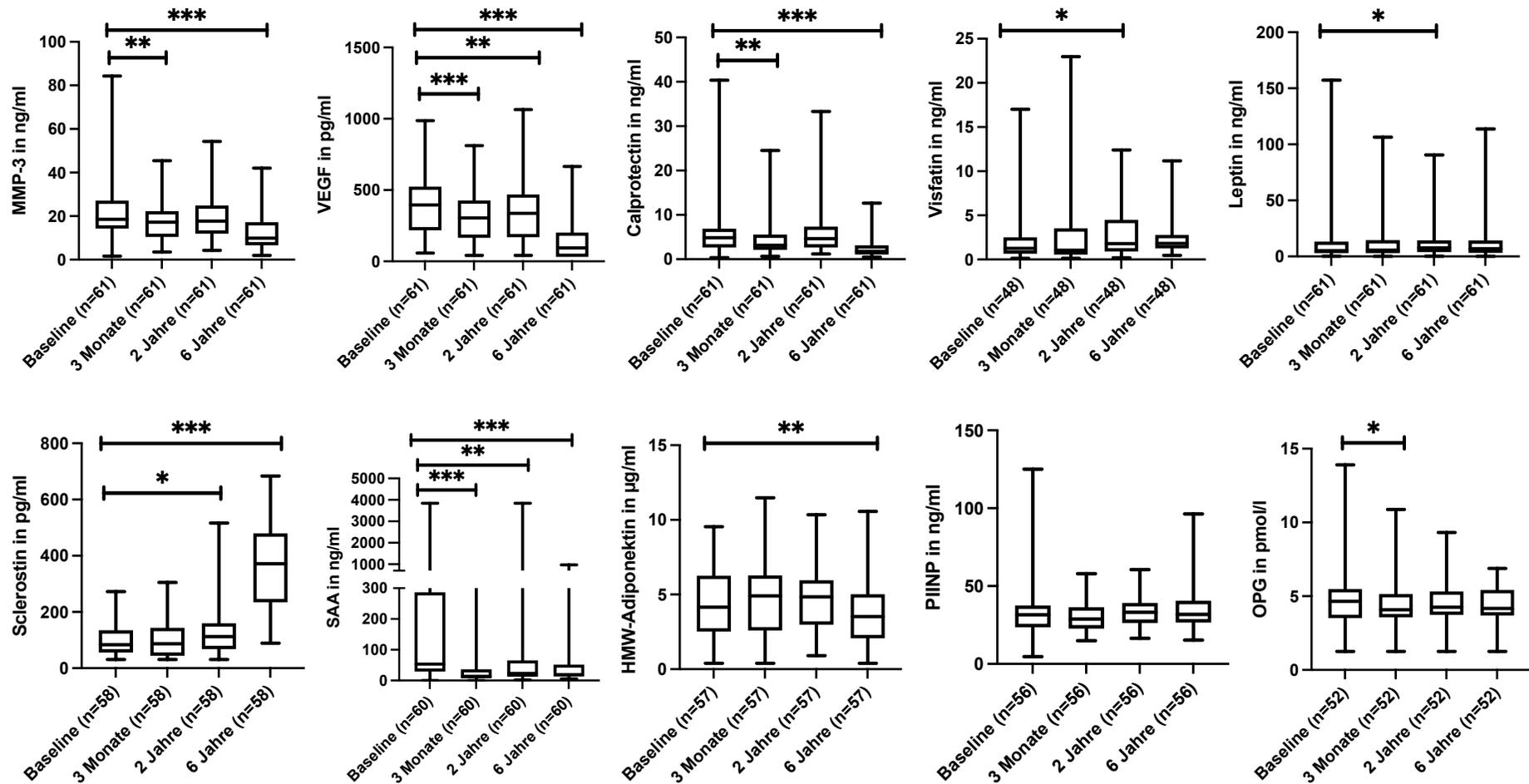
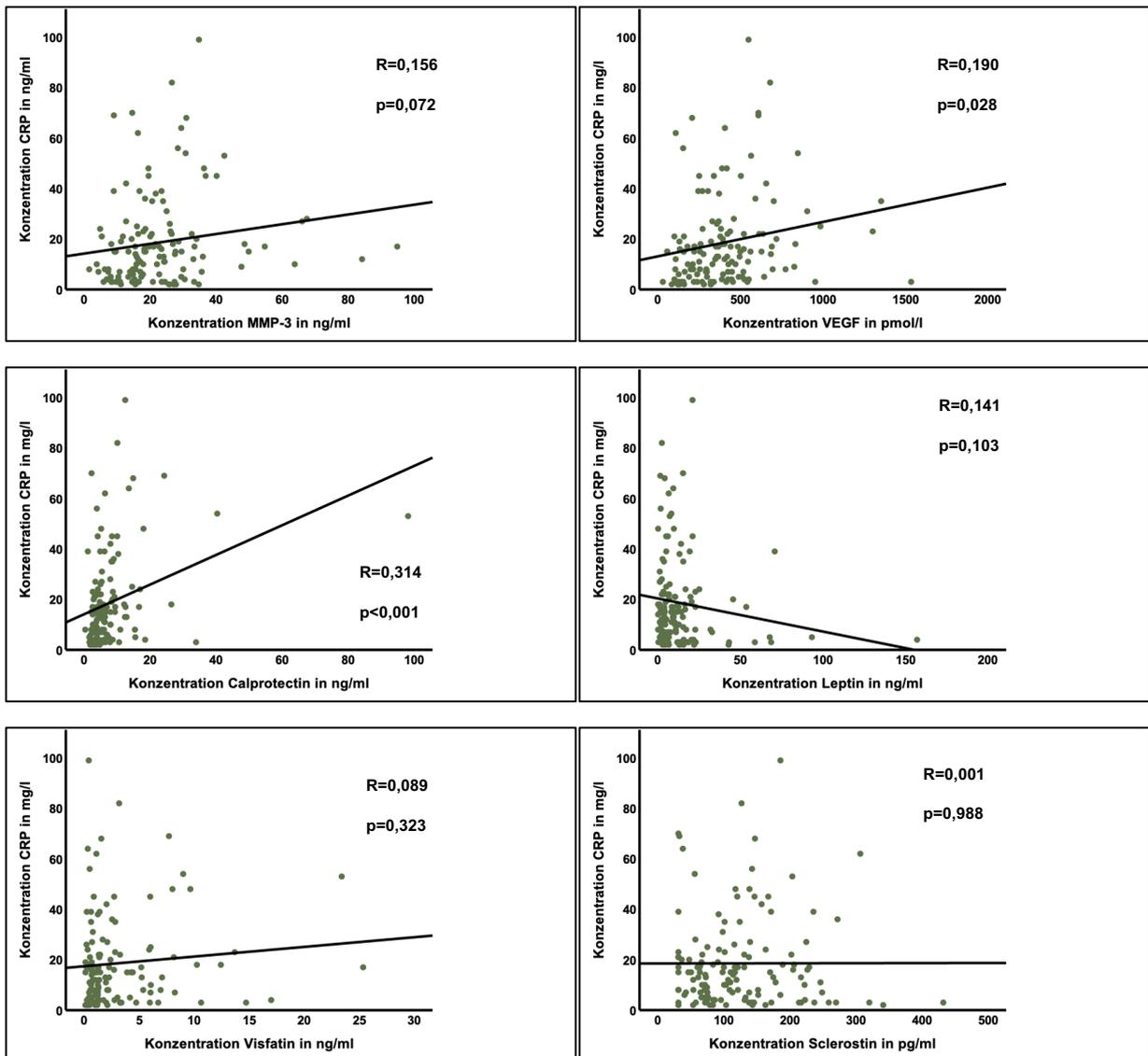


Abbildung 5: Verlauf der Biomarkerkonzentrationen unter $TNF\alpha$ -Inhibitortherapie Darstellung als Boxplots mit Werten aller PatientInnen zu allen 3 Zeitpunkten (BL=Baseline, 3Mo= 3 Monate, 2J=2Jahre, 6J=6Jahre) mit Signifikanzen erhoben mittels Wilcoxon Test * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$

3.4 Zusammenhänge von Biomarkern und PatientInnencharakteristika

3.4.1 CRP und Biomarker

Nach der Analyse mittels linearer Regression ergab sich ein signifikant proportionaler Zusammenhang zwischen der Konzentration des CRPs zu Beginn der Studie und den Konzentrationen des VEGFs ($p=0,028$; $R=0,19$), des Calprotectins ($p<0,001$; $R=0,314$), des SAAs ($p<0,001$; $R=0,631$) und des PIINPs ($p=0,003$; $R=0,255$) zu Beginn.



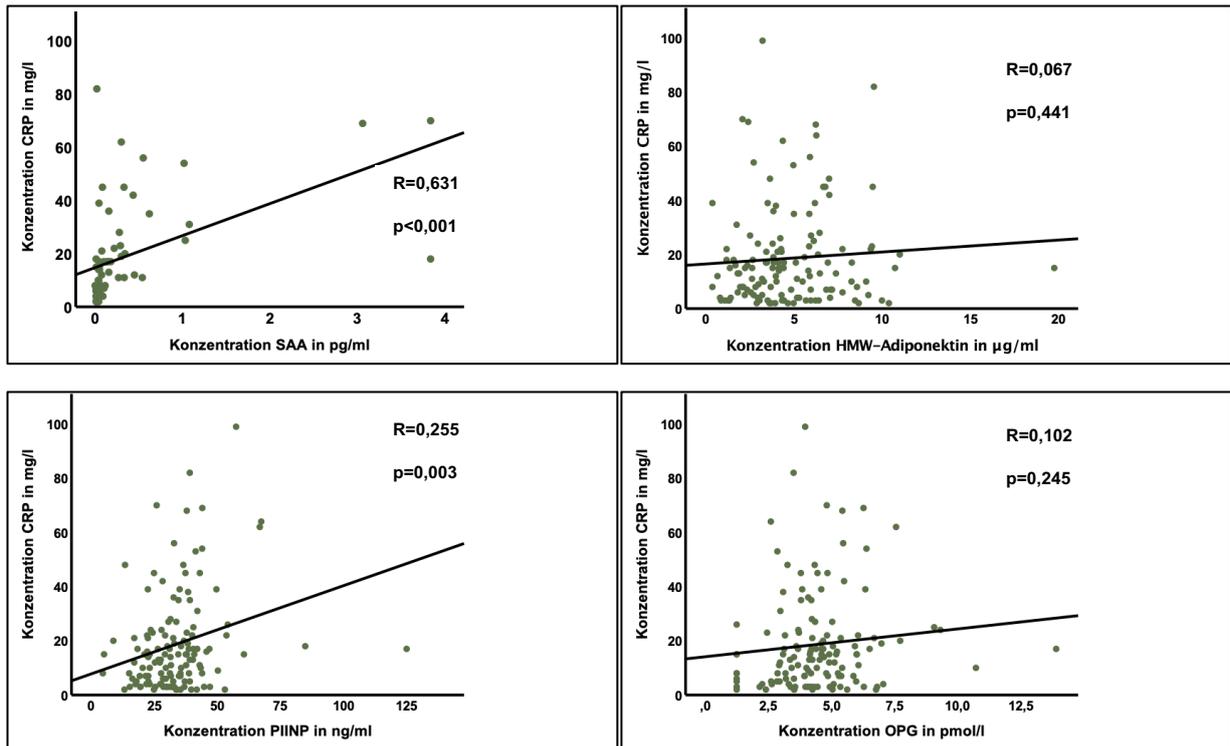
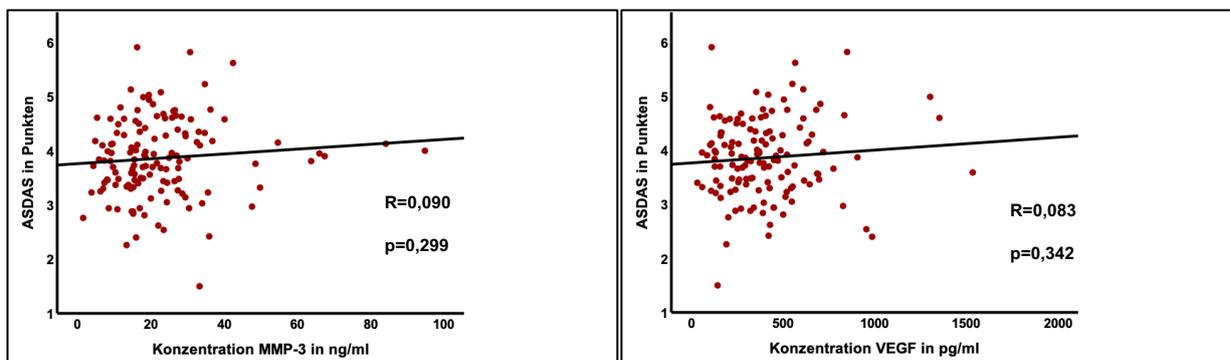


Abbildung 6: Zusammenhang der Biomarker zur Baseline mit CRP, Darstellung als Scatterplots, Bestimmung des Zusammenhangsmaßes R mittels linearer Regression, Signifikanz $p<0,05$

3.4.2 ASDAS und Biomarker

In der linearen Regression zeigte sich zwischen dem ASDAS als Maß der Krankheitsaktivität und der Biomarkerkonzentration ein signifikanter Zusammenhang mit den Konzentrationen von SAA ($p<0,001$; $R=0,361$), Calprotectin ($p<0,001$; $R=0,314$) und PIINP ($p=0,046$; $R=0,174$). Die gesamten Ergebnisse sind in den nachfolgenden Scatterplots der Biomarker dargestellt.



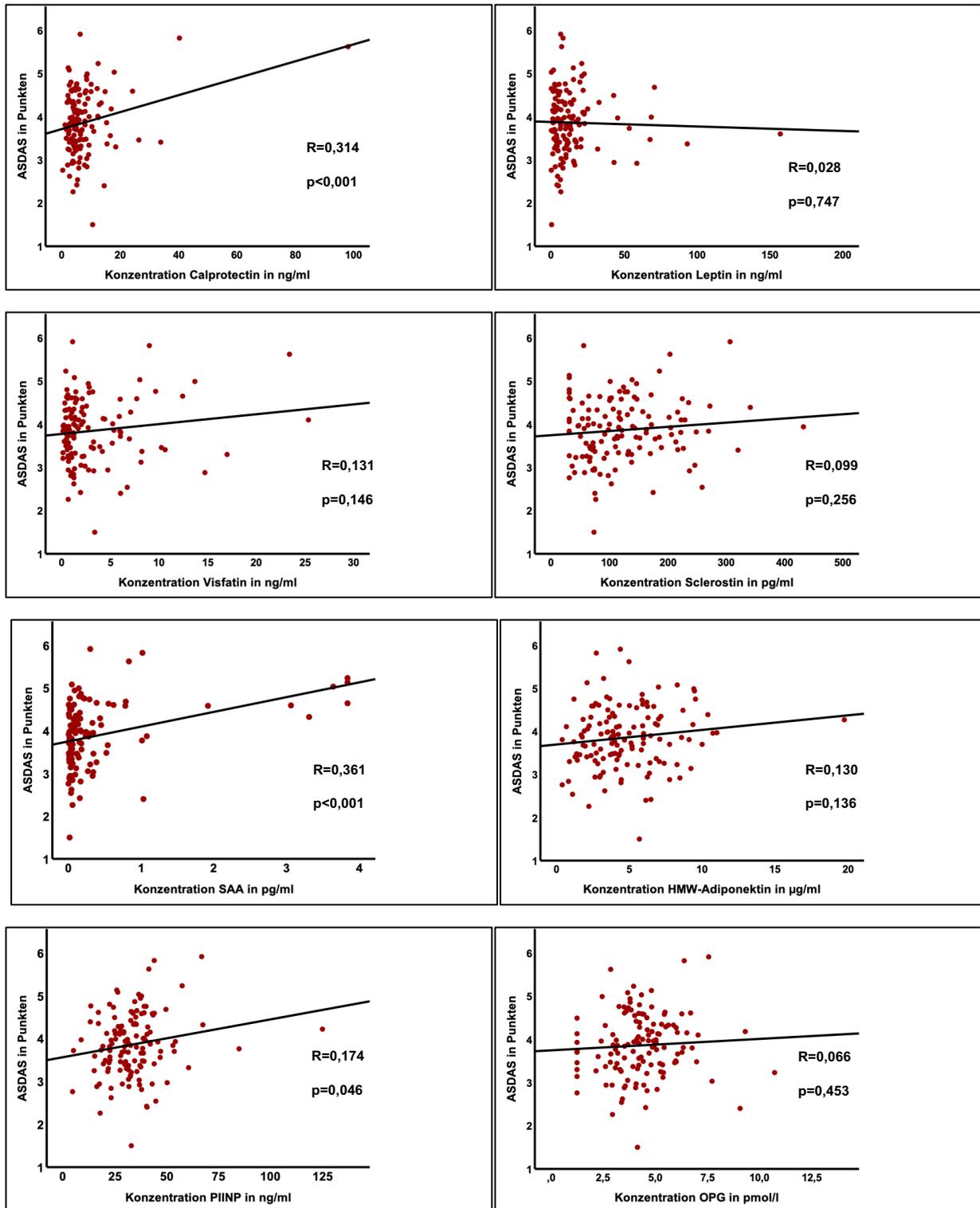
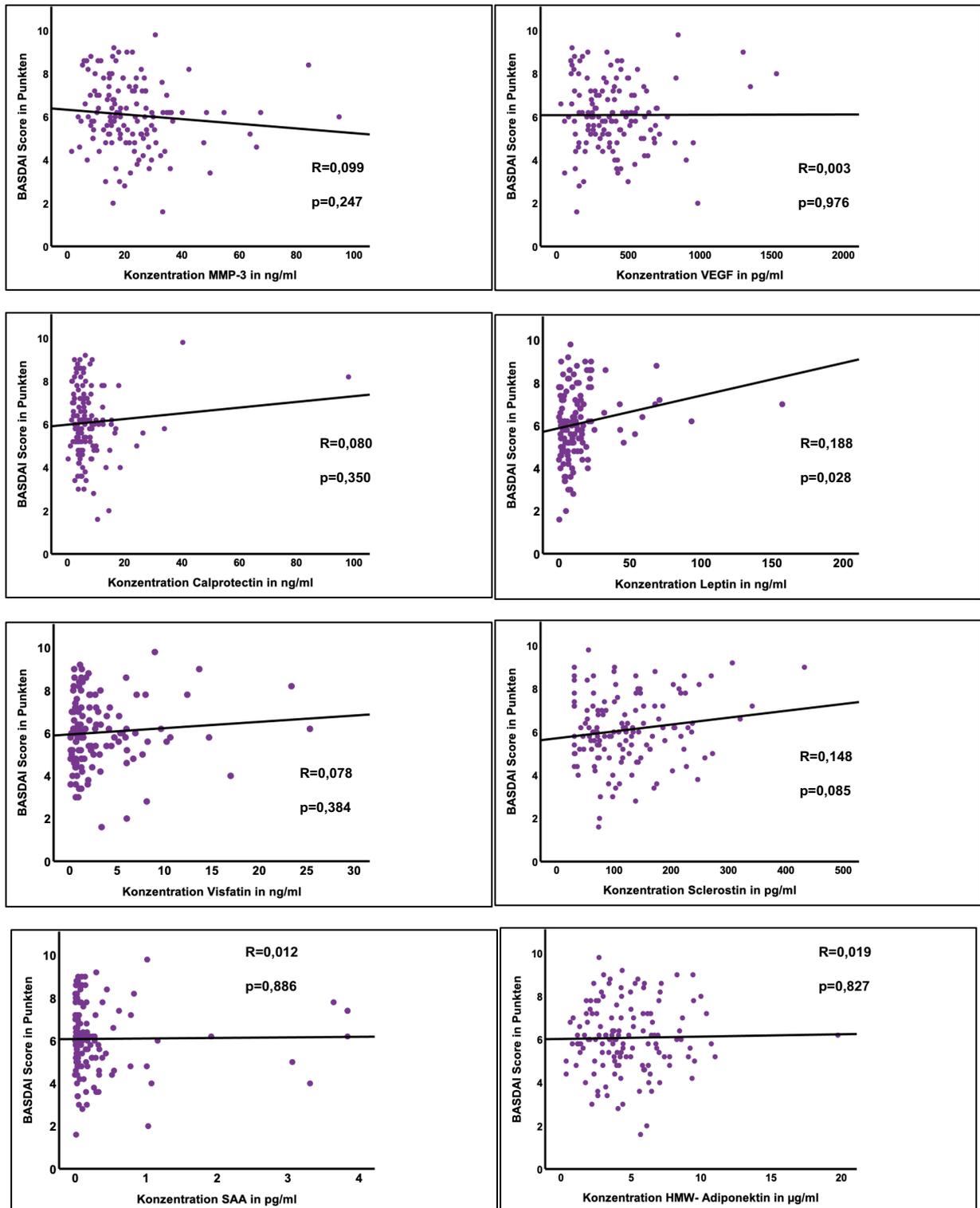


Abbildung 7: Zusammenhang der Biomarker zur Baseline mit ASDAS, Darstellung als Scatterplots, Bestimmung des Zusammenhangsmaßes R mittels linearer Regression, Signifikanz $p < 0,05$

3.4.3 BASDAI und Biomarker

Der Biomarker Leptin wies alleinig einen signifikanten Zusammenhang mit dem BASDAI-Score ($p=0,028$, $R=0,188$) auf. Die Effektstärke war gering. Die gesamten Ergebnisse sind nachfolgend in Abbildung 8 dargestellt.



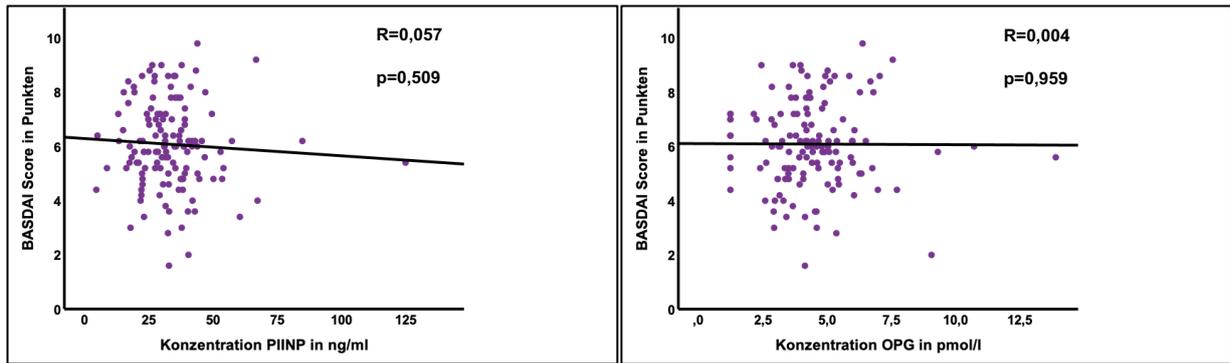
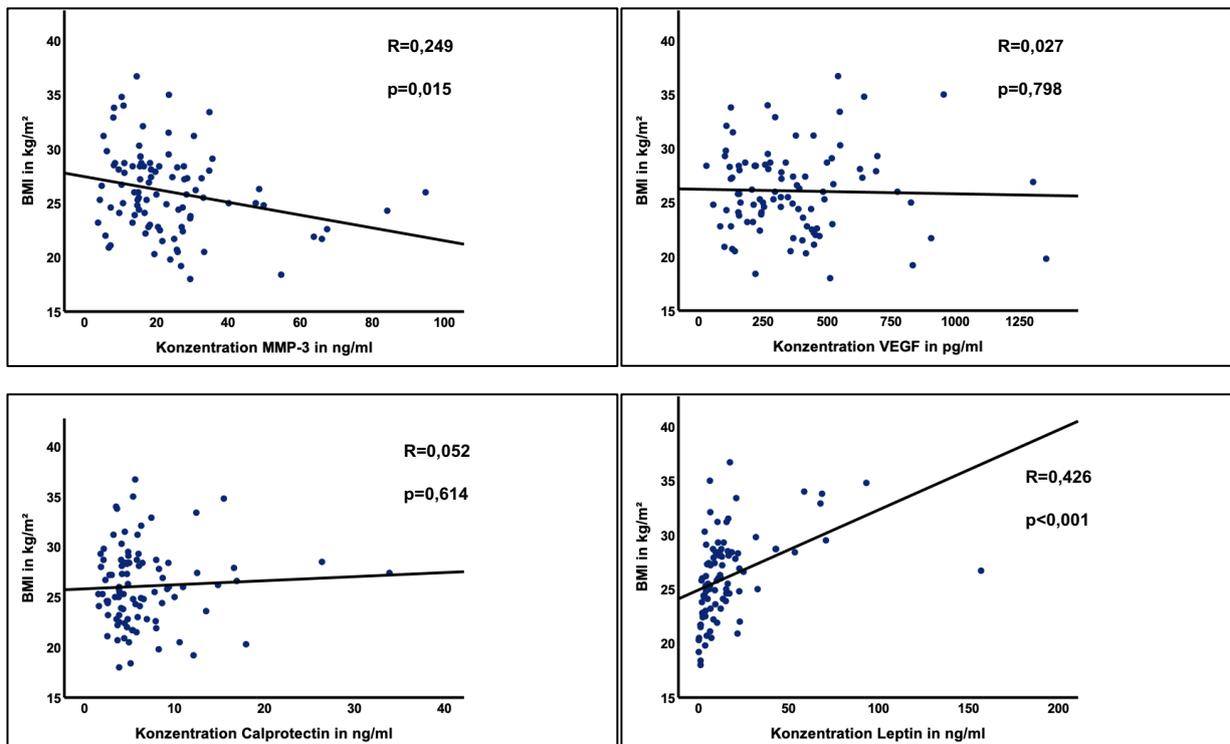


Abbildung Nr.8 Zusammenhang der Biomarker zur Baseline mit BASDAI, Darstellung als Scatterplots, Bestimmung des Zusammenhangsmaßes R mittels linearer Regression, Signifikanz $p < 0,05$

3.4.4 BMI und Biomarker

Zwischen dem BMI der PatientInnen und den Biomarkern MMP-3 ($p=0,015$; $R=0,249$) und HMW-Adiponektin ($p=0,006$ und $R=0,289$) konnte eine signifikante, negative Assoziation gezeigt werden. Zwischen Leptin und dem BMI bestand ein proportionaler Zusammenhang ($p < 0,001$; $R=0,426$). Die Ergebnisse sind in Abbildung 9 veranschaulicht.



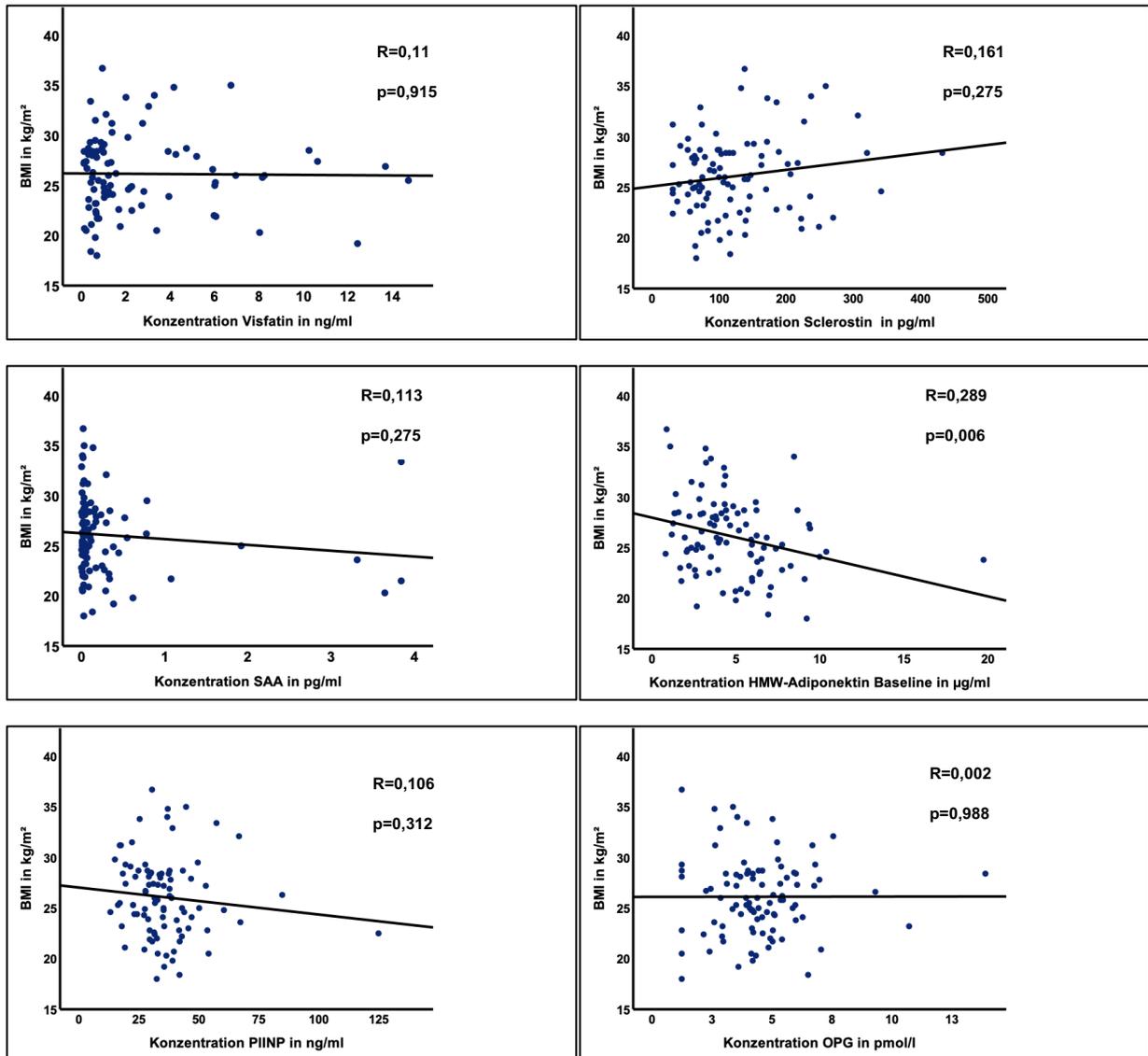


Abbildung Nr.9 Zusammenhang der Biomarker zur Baseline mit BMI, Darstellung als Scatterplots, Bestimmung des Zusammenhangsmaßes R mittels linearer Regression, Signifikanz $p < 0,05$

3.4.5 Geschlecht und Biomarker

Es bestand ein signifikanter Zusammenhang zwischen dem Geschlecht der PatientInnen und den Biomarkern MMP-3 ($p < 0,001$; $R=0,363$), Leptin ($p < 0,001$; $R=0,477$) und OPG ($p=0,002$; $R=0,270$) in der linearen Regression. Bei Vergleich der Subgruppen mittels Man-Whitney-U-Test ergaben sich signifikant höhere Werte von MMP-3 bei den Männern, signifikant höhere Werte von Leptin und OPG bei Frauen. Die Ergebnisse sind in Abbildung 10 ersichtlich.

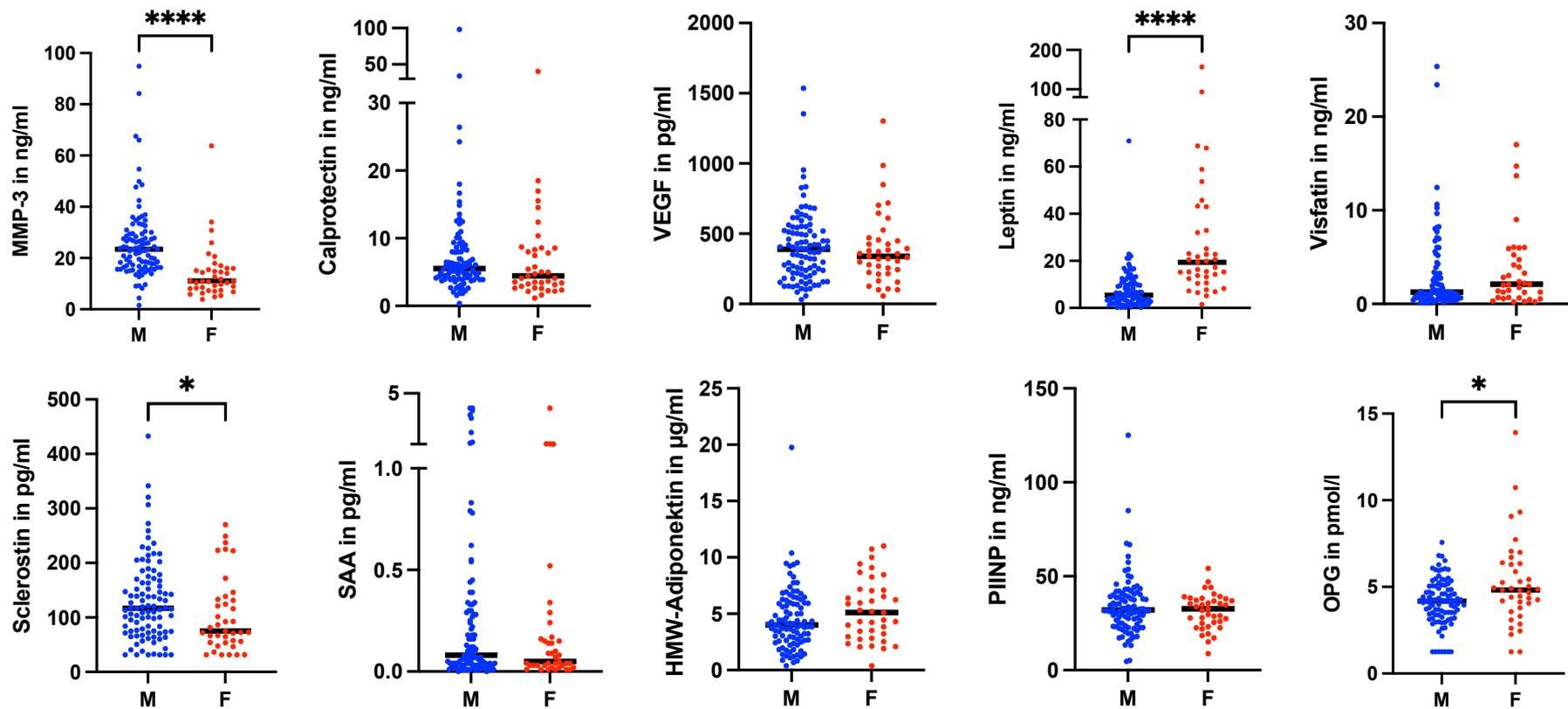


Abbildung 10: Biomarkerkonzentrationen nach Geschlecht zur Baseline (M=Männer, F=Frauen) Ermittlung der Signifikanzen mittels Mann-Whitney-U-Test (dicke Linie=Median, *= $p < 0,05$; ** $p < 0,01$, * $p < 0,001$, **** $p < 0,0001$)**

3.4.6 CED und Biomarker

In der vorliegenden Kohorte wiesen 15 PatientInnen eine CED auf. Beim Vergleich von PatientInnen mit CED und ohne ergab sich eine signifikant höhere Konzentration an MMP-3 bei Vorliegen einer CED. Die Konzentrationen an VEGF zeigten einen statistischen Trend mit $p=0,057$ und auch in der linearen Regression zeigte sich eine signifikante Korrelation zu den VEGF-Konzentrationen ($p=0,021$; $R=0,198$). Die Ergebnisse sind in Tabelle 11 veranschaulicht.

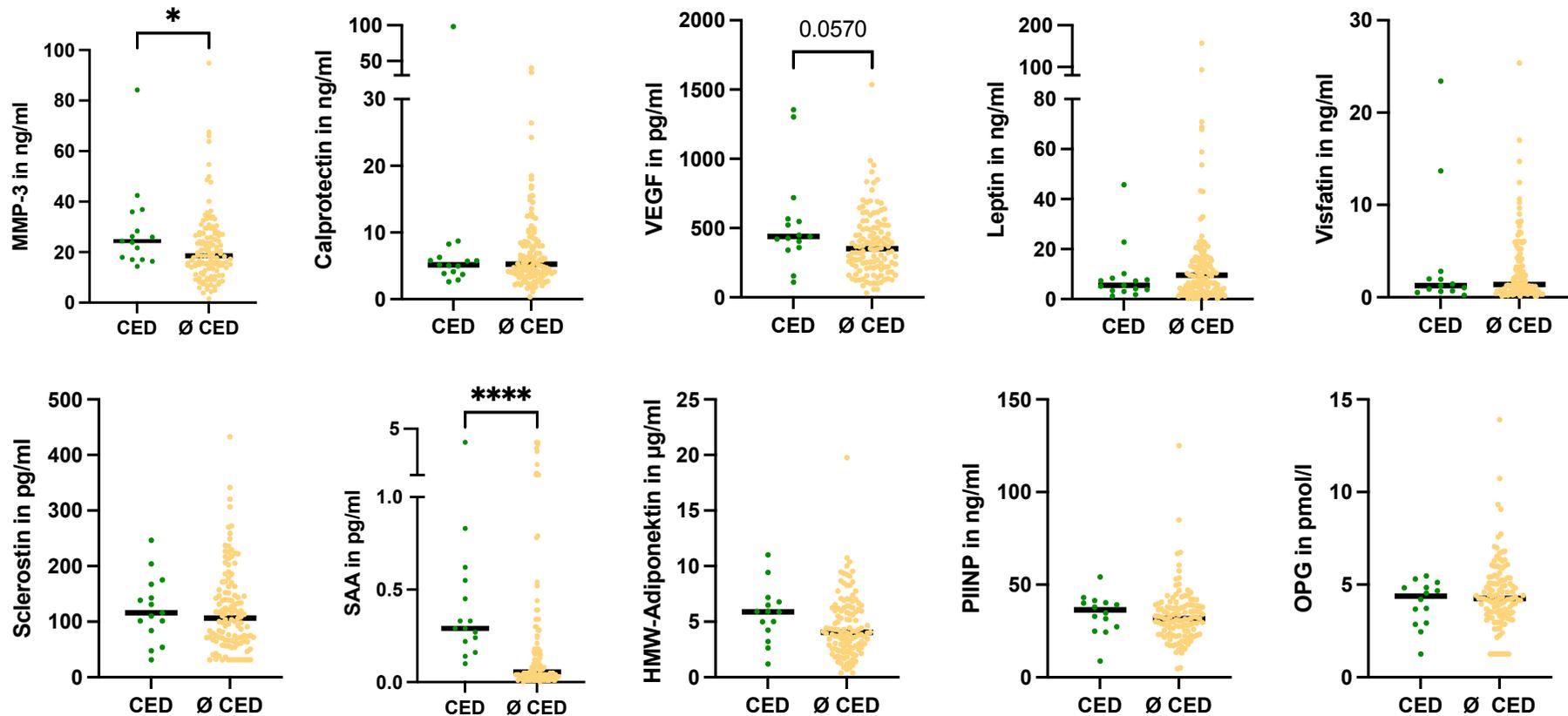


Abbildung 11: Biomarkerkonzentrationen nach dem Vorliegen einer CED zur Baseline (CED=chronisch-entzündliche Darmerkrankung) Ermittlung der Signifikanzen mittels Mann-Whitney-U-Test (dicke Linie=Median, *= $p<0,05$; ** $p<0,01$, *** $p<0,001$, **** $p<0,0001$)

3.5 Logistische Regression zur Überprüfung des Zusammenhanges zur radiografischen Progression

3.5.1 Zusammenhang klinischer Parameter mit der radiografischen Progression nach 2 Jahren

Es zeigte sich für die Progressoren nach Δ mSASSS ≥ 2 , als auch nach Syndesmophytenneubildung ≥ 1 , ein signifikanter Zusammenhang mit dem Geschlecht der ProbandInnen ($p=0,001$). In der Einteilung der Progressoren nach Δ mSASSS stellte sich zudem ein Zusammenhang zum erhöhten CRP ($p=0,041$) und dem mSASSS ($p=0,000$) zur Baseline dar. Eine Zunahme des mSASSS zu Beginn um einen Punkt, ging mit einem 6% erhöhten Risiko einer Progression einher. Bei der Einteilung nach Syndesmophytenneubildung zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zur Symptombdauer ($p=0,044$) und zur Anzahl an Syndesmophyten ($p<0,001$). Die Zunahme um einen Syndesmophyten ging mit einem 17%ig erhöhten Risiko einer Progression einher. Die Ergebnisse sind in der nachfolgenden Tabelle dargestellt.

	Variable	Odds Ratio (KI)	p-Wert
Progressoren nach 2 Jahren nach Δ mSASSS ≥ 2	Geschlecht (Männer vs. Frauen)	6,18 (2,03-18,82)	0,001
	BMI (in kg/m²)	1,09 (0,97-1,23)	0,149
	CRP (≥ 5mg/l vs < 5mg/l)	2,97 (1,05-8,43)	0,041
	Rauchen (Raucher vs. Nicht-Raucher)	1,55 (0,68-1,52)	0,295
	Symptombdauer (in Jahren)	1,03 (0,99-1,07)	0,117
	mSASSS (in Punkten)	1,06 (1,03-1,09)	<0,001
	Progressoren nach 2 Jahre nach Syndesmophytenneubildung ≥ 1	Geschlecht (Männer vs. Frauen)	2,80 (0,89-8,84)
BMI (in kg/m²)		1,08 (0,96-1,23)	0,221
CRP (≥ 5mg/l vs < 5mg/l)		1,04 (0,37-2,93)	0,941
Rauchen (Raucher vs. Nicht-Raucher)		1,27 (0,49-3,30)	0,621
Symptombdauer (in Jahren)		1,04 (1,00-1,09)	0,044
Anzahl Syndesmophyten		1,17 (1,07-1,28)	0,001

Tabelle 11 Logistische Regression nach 2 Jahren von Geschlecht, BMI, CRP, Rauchen, Symptombdauer, mSASSS und Syndesmophytenneubildung mit der radiografischen Progression nach Δ mSASSS ≥ 2 und zu Progressoren nach Syndesmophytenneubildung ≥ 1

3.5.2 Zusammenhang klinischer Parameter mit der radiografischen Progression nach 4 Jahren

Bei Betrachtung der Einteilung in Progressoren nach 4 Jahren ergab sich ebenfalls ein signifikanter Zusammenhang zum Geschlecht und einer CRP-Konzentration über 5 mg/l und dem mSASSS in der Einteilung nach Δ mSASSS ≥ 4 Punkte. Bei der Unterteilung nach Syndesmophytenneubildung ≥ 2 zeigte sich erneut ein signifikanter Zusammenhang zum Geschlecht, zur Symptombdauer und zur Anzahl an Syndesmophyten bei Baseline.

	Variable	Odds Ratio (KI)	p-Wert
Progressoren nach 4 Jahren nach Δ mSASSS ≥ 4	Geschlecht (Männer vs. Frauen)	8,79 (2,53-30,51)	<0,001
	BMI (in kg/m²)	1,03 (0,92-1,15)	0,605
	CRP (≥ 5mg/l vs <5mg/l)	3,85 (1,25-11,87)	0,019
	Rauchen (Raucher vs. Nicht-Raucher)	2,06 (0,91-4,69)	0,084
	Symptombdauer (in Jahren)	1,03 (0,99-1,06)	0,165
	mSASSS (in Punkten)	1,06 (1,03-1,08)	<0,001
	Progressoren nach 4 Jahre nach Syndesmophytenneubildung ≥ 2	Geschlecht (Männer vs. Frauen)	4,65 (1,51-14,35)
BMI (in kg/m²)		1,10 (0,97-1,24)	0,145
CRP (≥ 5mg/l vs <5mg/l)		3,11 (0,99-9,76)	0,052
Rauchen (Raucher vs. Nicht-Raucher)		1,34 (0,56-3,21)	0,508
Symptombdauer (in Jahren)		1,05 (1,01-1,09)	0,022
Anzahl Syndesmophyten		1,116 (1,07-1,25)	<0,001

Tabelle 12 Logistische Regression nach 4 Jahren Geschlecht, BMI, CRP, Rauchen, Symptombdauer, mSASSS und Syndesmophytenneubildung mit der radiografischen Progression zu Progressoren nach 4 Jahren nach Δ mSASSS ≥ 4 und zu Progressoren nach Syndesmophytenneubildung ≥ 2

3.5.3 Zusammenhang klinischer Parameter mit der radiografischen Progression nach 6 Jahren

Bei der Einteilung nach radiografischer Progression nach 6 Jahren zeigte sich ein Zusammenhang zu Geschlecht und BMI in beiden Einteilungen. Ein um eine Einheit erhöhter BMI ging mit einer 20- bzw. 29%-höheren Chance einer radiografischen Progression einher. Zudem war ein signifikanter Zusammenhang zwischen radiografischer Progression und Symptombdauer in beiden Einteilungen ersichtlich. Eine Erhöhung des mSASSS um einen Punkt ging mit einer 25%-igen Chance einer Progression nach 6 Jahren einher.

	Variable	Odds Ratio (KI)	p-Wert
Progressoren nach 6 Jahren nach Δ mSASSS ≥ 4	Geschlecht (Männer vs. Frauen)	7,97 (2,15-29,48)	0,002
	BMI (in kg/m²)	1,20 (1,01-1,42)	0,044
	CRP (≥ 5mg/l vs < 5mg/l)	4,36 (0,89-21,30)	0,069
	Rauchen (Raucher vs. Nicht-Raucher)	1,68 (0,64-4,44)	0,293
	Symptombdauer (in Jahren)	1,06 (1,01-1,11)	0,022
	mSASSS (in Punkten)	1,25 (1,12-1,40)	<0,001
	Progressoren nach 6 Jahre nach Syndesmophytenneubildung ≥ 2	Geschlecht (Männer vs. Frauen)	3,984 (1,20-13,20)
BMI (in kg/m²)		1,29 (1,07-1,57)	0,009
CRP (≥ 5mg/l vs < 5mg/l)		3,59 (0,73-17,67)	0,116
Rauchen (Raucher vs. Nicht-Raucher)		1,37 (0,49-3,86)	0,548
Symptombdauer (in Jahren)		1,09 (1,03-1,16)	0,002
Anzahl Syndesmophyten		1,28 (1,1-1,49)	0,002

Tabelle 13 Logistische Regression nach 6 Jahren Geschlecht, BMI, CRP, Rauchen, Symptombdauer, mSASSS und Syndesmophytenneubildung mit der radiografischen Progression zu Progressoren nach 6 Jahren nach Δ mSASSS ≥ 4 und zu Progressoren nach 6 Jahre nach Syndesmophytenneubildung ≥ 2

3.5.4 Zusammenhang der Biomarkerkonzentrationen zur radiografischen Progression nach Δ mSASSS

Im univariablen Modell zeigte sich nach 2 Jahren ein signifikanter Zusammenhang zwischen den Biomarkern Sclerostin und Visfatin zu Baseline und der radiografischen Progression. Im multivariablen Modell blieb Visfatin signifikant, der Zusammenhang für Sclerostin verschwand. Zusätzlich ergab sich im multivariablen Modell ein signifikanter Zusammenhang für Calprotectin mit der radiografischen Progression.

Zur radiografischen Progression nach 4 Jahren stellte sich ein signifikanter Zusammenhang mit dem Biomarker Leptin im univariablen Modell dar. Der Zusammenhang blieb auch im multivariablen Modell signifikant.

Für die Einteilung in Progressoren nach 6 Jahren ergaben sich Zusammenhänge im multivariablen Modell für die Biomarker MMP-3 und Leptin zur Baseline. Die Gesamtergebnisse der Analyse sind in Tabelle 14 dargestellt.

Biomarker	Z	Univariablen Modell		Multivariablen Modell	
		Odds Ratio (95% KI)	p-Wert	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
MMP-3	2	1,01 (0,98-1,04)	0,565	0,99 (0,95-1,03)	0,527
	4	1 (0,98-1,03)	0,825	0,98 (0,94-1,02)	0,240
	6	1,01 (0,97-1,04)	0,775	0,92 (0,84-1)	0,043
VEGF	2	1 (1-1)	0,363	1 (1-1)	0,853
	4	1 (1-1)	0,857	1 (1-1)	0,807
	6	1 (1-1)	0,349	1 (1-1,01)	0,348
Calprotectin	2	1,04 (1-1,1)	0,129	1,2 (1,06-1,36)	0,005
	4	0,99 (0,95- 1,04)	0,716	1,07 (0,97-1,19)	0,169
	6	1,02 (0,98- 1,07)	0,397	1,73 (0,9-3,33)	0,103
Leptin	2	0,97 (0,94-1)	0,087	0,9 (0,77-1,04)	0,154
	4	0,95 (0,91-1)	0,034	0,61 (0,45-0,83)	0,002
	6	0,97 (0,92-1,01)	0,155	0,32 (0,13-0,82)	0,018
Visfatin	2	1,11 (1,01-1,22)	0,036	1,47 (1,14-1,89)	0,003
	4	0,98 (0,89-1,07)	0,659	1,04 (0,85-1,24)	0,704
	6	1,03 (0,91-1,16)	0,654	1,8 (0,69-4,68)	0,228
Sclerostin	2	1,01 (1-1,01)	0,015	1,01 (1-1,02)	0,213

	4	1 (1-1,01)	0,288	1 (0,99-1,01)	0,988
	6	1,01 (1-1,01)	0,166	0,99 (0,97-1,01)	0,308
SAA	2	1,06 (0,64-1,76)	0,816	1,34 (0,56-3,19)	0,510
	4	1,02 (0,64-1,63)	0,934	0,82 (0,4-1,69)	0,595
	6	0,87 (0,48-1,59)	0,656	0,86 (0,14-5,18)	0,866
Adiponektin	2	0,99 (0,87-1,13)	0,871	1,14 (0,9-1,44)	0,277
	4	0,99 (0,87-1,13)	0,859	1,03 (0,84-1,27)	0,749
	6	1 (0,84-1,21)	0,969	0,96 (0,55-1,69)	0,885
PIINP	2	1 (0,97-1,03)	0,989	0,99 (0,95-1,03)	0,496
	4	1 (0,97-1,02)	0,742	0,98 (0,94-1,02)	0,286
	6	1 (0,97-1,03)	0,921	0,98 (0,94-1,03)	0,483
OPG	2	0,92 (0,75-1,14)	0,468	1,18 (0,84-1,66)	0,353
	4	0,97 (0,79-1,19)	0,733	1,33 (0,85-2,06)	0,213
	6	0,84 (0,66-1,07)	0,150	0,91 (0,4-2,08)	0,816

Tabelle 14 Zusammenhang der Biomarker mit der radiografischen Progression zur Baseline nach Δ mSASSS ≥ 2 nach 2, ≥ 4 nach 4 und ≥ 4 nach 6 Jahren im univariablen und multivariablen Modell der logistischen Regression (Z=Zeitpunkt, Multivariablen Modell korrigiert für: Geschlecht, Rauchen, BMI, Symptombdauer, CRP ≥ 5 mg/l, mSASSS zur Baseline)

3.5.5 Zusammenhang der Biomarkerkonzentrationen zur radiografischen Progression nach Syndesmophytenbildung

Nach 2 Jahren zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen der radiografischen Progression und dem Biomarker Sclerostin im univariablen Modell, der Effekt ging im multivariablen Modell verloren. Im multivariablen Modell nach 2 Jahren stellte sich ein Zusammenhang zu Calprotectin dar.

Für die radiografische Progression nach 6 Jahren zeigte sich erneut eine Signifikanz für Sclerostin ausschließlich in der univariablen Analyse. Die Gesamtergebnisse sind nachfolgend in Tabelle 15 veranschaulicht.

Biomarker	Z	Univariablen Modell		Multivariablen Modell	
		Odds Ratio (95% KI)	p-Wert	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
MMP-3	2	1 (0,97-1,03)	0,959	0,99 (0,95-1,03)	0,525
	4	0,99 (0,96-1,02)	0,519	0,97 (0,93-1,01)	0,170

	6	1 (0,96-1,03)	0,828	0,98 (0,91-1,04)	0,455
VEGF	2	1 (1-1)	0,916	1 (1-1)	0,258
	4	1 (1-1)	0,347	1 (1-1)	0,460
	6	1 (1-1)	0,538	1 (1-1,01)	0,618
Calprotectin	2	1,03 (1- 1,08)	0,156	1,11 (1,00-1,23)	0,048
	4	1,01 (0,95- 1,08)	0,660	1,08 (0,97-1,19)	0,153
	6	1,02 (0,98- 1,06)	0,415	1,23 (0,88-1,71)	0,223
Leptin	2	1 (0,97-1,02)	0,763	1 (0,95-1,05)	0,943
	4	0,98 (0,96-1,01)	0,231	0,95 (0,87-1,03)	0,177
	6	1 (0,97-1,02)	0,671	1 (0,91-1,1)	0,946
Visfatin	2	1,07 (0,98-1,18)	0,128	1,09(0,91-1,31)	0,360
	4	1,01 (0,92-1,12)	0,838	0,98 (0,8-1,2)	0,810
	6	1,05 (0,92-1,19)	0,502	1,36 (0,63-1,96)	0,436
Sclerostin	2	1,01 (1-1,01)	0,023	1 (0,99-1,01)	0,842
	4	1 (1-1,01)	0,181	1 (0,99-1,01)	0,828
	6	1,01 (1-1,02)	0,039	1 (0,98-1,01)	0,644
SAA	2	0,86 (0,46-1,62)	0,639	0,94 (0,44-1,99)	0,865
	4	1,1 (0,66-1,83)	0,723	2,35 (0,79-6,93)	0,123
	6	0,84 (0,47-1,49)	0,547	0,81 (0,31-2,12)	0,670
Adiponektin	2	1 (0,86-1,15)	0,953	1,07 (0,88-1,31)	0,503
	4	1,04 (0,91-1,19)	0,572	1,11 (0,90-1,37)	0,327
	6	0,98 (0,82-1,19)	0,861	0,87 (0,51-1,49)	0,615
PIINP	2	1,01 (0,98-1,04)	0,539	1 (0,97-1,04)	0,901
	4	0,99 (0,97-1,02)	0,603	0,99 (0,95-1,03)	0,558
	6	0,99 (0,96-1,02)	0,517	0,97 (0,91-1,04)	0,343
OPG	2	0,97 (0,76-1,25)	0,815	1,1 (0,81-1,5)	0,549
	4	0,98 (0,79-1,22)	0,877	1,17 (0,86-1,6)	0,308
	6	0,87 (0,68-1,1)	0,240	0,96 (0,56-1,66)	0,888

Tabelle 15 Zusammenhang der Biomarker mit der radiografischen Progression zur Baseline nach Syndesmophytenneubildung ≥ 1 nach 2, ≥ 2 nach 4 und ≥ 2 nach 6 Jahren im univariablen und multivariablen Modell der logistischen Regression (Z=Zeitpunkt, Multivariablen Modell korrigiert für: Geschlecht, Rauchen, BMI, Symptombdauer, CRP ≥ 5 mg/l, Syndesmophyten zur Baseline)

3.5.6 Zusammenhang der Biomarkerverläufe zur radiografischen Progression nach Δ mSASSS

Bei der Untersuchung der Verläufe der Biomarker ergab sich im univariablen Modell ein signifikanter Zusammenhang der Differenz des Visfatins von der Baseline zu 2 Jahren zur radiografischen Progression nach 2 Jahren. Dieser verschwand in der multivariablen Analyse. In der multivariablen Analyse ergab sich ein signifikanter Zusammenhang für den Verlauf des VEGFs über 2 Jahre ($p=0,042$). Zudem stellte sich im multivariablen Modell ein Zusammenhang der Leptin- ($p=0,029$) und Visfatinkonzentrationsdifferenz ($p=0,025$) von der Baseline zu 2 Jahren mit den Progressoren nach 4 Jahren dar. PIINP wies im Verlauf der Konzentration über 2 Jahre mit der radiografischen Progression über 4 Jahre einen Trend zum Zusammenhang auf ($p=0,058$). Auch der Verlauf des Osteoprotegerins korrelierte mit der Einteilung in Progressoren nach 6 Jahren ($p=0,053$). Die gesamten Ergebnisse sind in Tabelle 16 dargestellt.

Biomarker		Z	Univariablen Modell		Multivariablen Modell	
			Odds Ratio (95% KI)	p-Wert	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
MMP-3	Δ 3Monate	2	1 (0,97-1,03)	0,793	0,99 (0,95-1,04)	0,808
		4	0,99 (0,96-1,02)	0,444	0,991 (0,95-1,04)	0,698
		6	0,98 (0,94-1,02)	0,304	0,95 (0,8-1,11)	0,497
	Δ 2 Jahre	2	0,99 (0,96-1,03)	0,716	1,01 (0,93-1,1)	0,847
		4	0,98 (0,94-1,01)	0,176	0,99 (0,91-1,08)	0,804
		6	0,97 (0,92-1,01)	0,149	0,931 (0,77-1,13)	0,462
VEGF	Δ 3Monate	2	1 (1-1,01)	0,168	1 (1-1,01)	0,983
		4	1 (1-1)	0,755	1 (0,99-1)	0,689
		6	1(1-1,01)	0,075	1 (0,99-1,01)	0,795
	Δ 2 Jahre	2	1 (1-1)	0,114	1,01 (1-1,01)	0,042
		4	1 (1-1)	0,887	1 (1-1,01)	0,568
		6	1,09 (0,97-1,24)	0,154	1,01 (1-1,02)	0,163
Calprotectin	Δ 3Monate	2	1,04 (0,98-1,1)	0,165	1,02 (0,81-1,28)	0,851
		4	1 (0,96-1,04)	0,907	1,2 (0,92-1,57)	0,174
		6	1,03 (0,97-1,1)	0,314	1 (0,51-1,95)	0,994
	Δ 2 Jahre	2	1,03 (0,99-1,08)	0,189	1,21 (0,92-1,6)	0,183
		4	0,99 (0,95-1,03)	0,607	1,14 (0,89-1,47)	0,306
		6	1,02 (0,98-1,06)	0,384	1,02 (0,98-1,06)	0,987
Leptin	Δ 3Monate	2	1 (0,96-1,04)	0,959	1,1 (0,91-1,33)	0,340
		4	1,01 (0,97-1,05)	0,772	1,11 (0,9-1,38)	0,324
		6	0,99 (0,95-1,04)	0,656	1,48 (0,7-3,15)	0,304
	Δ 2 Jahre	2	1,01 (0,98-1,03)	0,689	1,19 (0,96-1,48)	0,120
		4	1 (0,98-1,03)	0,940	1,489 (1,041-2,13)	0,029
		6	1 (0,97-1,03)	0,899	491799,16 (0,-)	0,986
Visfatin	Δ 3Monate	2	1,07 (0,98-1,18)	0,145	1,11 (0,72-1,73)	0,631
		4	1,05 (0,96-1,15)	0,287	1,4 (0,8-2,47)	0,243
		6	1,11 (0,97-1,27)	0,135	0,82 (0,13-5,11)	0,833
	Δ 2 Jahre	2	1,11 (1-1,22)	0,041	1,98 (0,79-4,95)	0,145
		4	1,04 (0,95-1,13)	0,461	2,26 (1,11-4,59)	0,025
		6	1,09 (0,97-1,24)	0,154	2,41 (0,63-9,3)	0,201
Sclerostin	Δ 3Monate	2	1 (1-1,01)	0,265	1 (0,99-1,01)	0,622
		4	1 (1-1,01)	0,678	1 (0,99-1,01)	0,608
		6	1 (0,99-1,01)	0,577	0,98 (0,93-1,02)	0,271
	Δ 2 Jahre	2	1 (1-1,01)	0,558	1 (0,99-1)	0,294

		4	1 (1-1,01)	0,433	1 (0,99-1)	0,575
		6	1 (0,99-1)	0,247	0,992 (0,98-1)	0,256
SAA	Δ 3Monate	2	0,82 (0,43-1,57)	0,542	0,19 (0-967,34)	0,701
		4	0,8 (0,44-1,48)	0,481	0,07 (0-364,17)	0,542
		6	10,86 (0,46-1,61)	0,642	0,57 (0-537948,3)	0,936
	Δ 2 Jahre	2	1,01 (0,66-1,56)	0,950	0,02 (0-383)	0,421
		4	1,14 (0,76-1,71)	0,518	2,1 (0,64-68,61)	0,677
		6	1,1 (0,69-1,74)	0,691	0 (0-1242,97)	0,091
Adiponektin	Δ 3Monate	2	1,1 (0,88-1,39)	0,400	1,09 (0,72-1,65)	0,699
		4	1,05 (0,84-1,32)	0,649	0,96 (0,65-1,42)	0,828
		6	1,11 (0,81-1,53)	0,518	1,23 (0,51-2,94)	0,644
	Δ 2 Jahre	2	1,09 (0,9-1,31)	0,369	1,23 (0,82-1,85)	0,321
		4	1 (0,83-1,21)	0,993	1,02 (0,7-1,49)	0,910
		6	0,93 (0,71-1,23)	0,621	1,085 (0,42-2,77)	0,865
PIINP	Δ 3Monate	2	1 (0,98-1,03)	0,801	1,01 (0,96-1,06)	0,740
		4	1 (0,97-1,02)	0,936	0,99 (0,95-1,04)	0,743
		6	0,99 (0,97-1,02)	0,650	0,93 (0,77-1,13)	0,456
	Δ 2 Jahre	2	1 (0,97-1,03)	0,926	1 (0,94-1,06)	0,924
		4	0,99 (0,96-1,02)	0,565	0,93 (0,86-1)	0,058
		6	0,99 (0,96-1,02)	0,565	0,67 (0,44-1,01)	0,053
OPG	Δ 3Monate	2	0,96 (0,67-1,37)	0,829	1,74 (0,67-4,49)	0,253
		4	1,07 (0,76-1,5)	0,713	1,191 (0,516-2,75)	0,681
		6	0,67 (0,44-1,01)	0,488	7,52 (0,98-58)	0,440
	Δ 2 Jahre	2	0,92 (0,67-1,27)	0,613	2,16 (0,9-5,22)	0,087
		4	0,93 (0,68-1,29)	0,672	2,14 (0,9-5,08)	0,084
		6	0,9 (0,64-1,27)	0,563	7,52 (0,98-58)	0,053

Tabelle 16 Zusammenhang der Differenz der Biomarker (3 Monate zur BL und 2 Jahre zur BL) zur radiografischen Progression nach Δ mSASSS ≥ 2 nach 2, ≥ 4 nach 4 und ≥ 4 nach 6 Jahren im univariablen und multivariablen Modell der logistischen Regression (Z=Zeitpunkt, Multivariablen Modell korrigiert für: Geschlecht, Rauchen, BMI, Symptombdauer, CRP ≥ 5 mg/l, Δ mSASSS zur Baseline, Biomarkerkonzentration zur Baseline)

3.5.7 Zusammenhang der Biomarkerverläufe zur radiografischen Progression nach Syndesmophytenneubildung

Für die radiografische Progression nach Syndesmophyten zeigte sich im univariablen Modell ein signifikanter Zusammenhang der Sclerostindifferenz von der Baseline zu 3 Monaten zur Progression nach 2 Jahren ($p=0,046$). Im multivariablen Modell ging der Effekt verloren. Für die Differenz der Visfatinkonzentration nach 2 Jahren zur Baseline zeigte sich ein signifikanter Zusammenhang mit der radiografischen Progression nach 2 Jahren im univariablen Modell ($p=0,045$), jedoch nicht im multivariablen Modell. Zur Progression nach 4 Jahren ergab sich ein Zusammenhang zur Differenz der Sclerostinkonzentration nach 2 Jahren ausschließlich im univariablen Modell. Die gesamten Ergebnisse sind in Tabelle 17 dargestellt.

Biomarker		Z	Univariablen Modell		Multivariablen Modell	
			Odds Ratio (95% KI)	p-Wert	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
MMP-3	Δ 3Monate	2	0,99 (0,96-1,03)	0,729	0,99 (0,94-1,04)	0,718
		4	0,99 (0,96-1,02)	0,582	1 (0,95-1,05)	0,957

		6	0,98 (0,94-1,03)	0,467	0,94 (0,79-1,12)	0,501
	Δ 2 Jahre	2	1 (0,96-1,03)	0,787	1 (0,91-1,09)	0,957
		4	0,98 (0,95-1,02)	0,328	0,972 (0,892-1,06)	0,527
		6	0,98 (0,94-1,02)	0,413	1 (0,82-1,21)	0,966
VEGF	Δ 3Monate	2	1 (1-1)	0,286	1 (0,99-1,01)	0,871
		4	1 (1-1)	0,855	1 (0,99-1,01)	0,901
		6	1 (1-1,01)	0,147	1 (0,99-1,01)	0,998
	Δ 2 Jahre	2	1 (1-1)	0,543	1 (1-1)	0,236
		4	1 (1-1)	0,412	1 (1-1)	0,876
		6	1 (1-1)	0,537	1 (0,99-1,01)	0,848
Calprotectin	Δ 3Monate	2	1,06 (0,99-1,13)	0,105	1,23 (0,9-1,7)	0,200
		4	1,02 (0,95-1,09)	0,637	1,11 (0,86-1,43)	0,411
		6	1,02 (0,97-1,07)	0,395	1,02 (0,57-1,83)	0,943
	Δ 2 Jahre	2	1,04 (0,99-1,09)	0,126	1,08 (0,85-1,37)	0,529
		4	0,98 (0,92-1,05)	0,611	0,96 (0,77-1,19)	0,7
		6	1,01 (0,97-1,05)	0,623	0,89 (0,52-1,53)	0,679
Leptin	Δ 3Monate	2	1 (0,96-1,05)	0,923	1 (0,94-1,06)	0,946
		4	1,02 (0,97-1,06)	0,468	1,13 (0,98-1,32)	0,101
		6	1 (0,95-1,04)	0,863	1,3 (0,95-1,78)	0,103
	Δ 2 Jahre	2	1,04 (0,98-1,09)	0,210	1,12 (0,95-1,33)	0,183
		4	1,01 (0,98-1,03)	0,593	1,08 (0,94-1,24)	0,29
		6	1,01 (0,98-1,04)	0,469	1,18 (0,94-1,47)	0,148
Visfatin	Δ 3Monate	2	1,08 (0,97-1,19)	0,152	1,83 (0,81-4,11)	0,145
		4	1,03 (0,93-1,13)	0,610	2,49 (0,92-6,73)	0,071
		6	1,02 (0,92-1,14)	0,688	1,37 (0,3-6,27)	0,684
	Δ 2 Jahre	2	1,12 (1-1,24)	0,045	1,19 (0,72-1,96)	0,510
		4	1,04 (0,93-1,15)	0,495	1,43 (0,84-2,45)	0,192
		6	1,06 (0,95-1,2)	0,307	2,3 (0,57-9,29)	0,243
Sclerostin	Δ 3Monate	2	1,01 (1-1,02)	0,046	1,01 (1-1,02)	0,313
		4	1,01 (1-1,01)	0,136	1,01 (1-1,01)	0,259
		6	1 (0,99-1,01)	0,577	0,98 (0,93-1,02)	0,240
	Δ 2 Jahre	2	1 (1-1,01)	0,713	1 (1-1,01)	0,836
		4	1,01 (1-1,01)	0,038	1,01 (1-1,01)	0,125
		6	1 (1-1,01)	0,831	1 (0,99-1,01)	0,699
SAA	Δ 3Monate	2	0,47 (0,13-1,72)	0,254	2,58E+9 (0-9,46E+25)	0,265
		4	0,82 (0,42-1,64)	0,581	0 (0-2528)	0,414
		6	0,82 (0,45-1,49)	0,517	1,39 (0-242961,1)	0,958
	Δ 2 Jahre	2	0,86 (0,53-1,39)	0,542	357,43 (0-55217982,9)	0,335
		4	1,02 (0,65-1,59)	0,933	12,91 (0,01-30462,7)	0,519
		6	0,84 (0,53-1,33)	0,453	1,21 (0,21-6,97)	0,832
Adiponektin	Δ 3Monate	2	1,02 (0,79-1,32)	0,875	0,95 (0,63-1,43)	0,790
		4	0,97 (0,78-1,22)	0,815	0,73 (0,47-1,15)	0,174
		6	1,03 (0,74-1,42)	0,878	0,63 (0,21-1,9)	0,413
	Δ 2 Jahre	2	1,14 (0,92-1,4)	0,229	1,07 (0,74-1,54)	0,716
		4	1,01 (0,83-1,23)	0,933	0,78 (0,54-1,14)	0,199
		6	1,03 (0,77-1,38)	0,835	0,952 (0,44-2,06)	0,901
PIINP	Δ 3Monate	2	1,02 (0,99-1,05)	0,218	1,04 (0,97-1,11)	0,265
		4	1 (0,98-1,03)	0,929	0,99 (0,95-1,04)	0,803
		6	0,99 (0,96-1,02)	0,583	1,01 (0,86-1,18)	0,931
	Δ 2 Jahre	2	1 (0,97-1,04)	0,789	1,01 (0,95-1,08)	0,735
		4	0,99 (0,97-1,02)	0,652	0,99 (0,93-1,05)	0,700
		6	0,98 (0,94-1,01)	0,171	0,48 (0,2-1,16)	0,103
OPG	Δ 3Monate	2	0,79 (0,50-1,25)	0,322	0,77 (0,33-1,78)	0,541
		4	0,94 (0,66-1,34)	0,716	0,72 (0,32-1,61)	0,417
		6	0,86 (0,57-1,29)	0,455	0,09 (0-2,09)	0,134
	Δ 2 Jahre	2	0,99 (0,68-1,45)	0,965	0,99 (0,47-2,08)	0,984
		4	0,93 (0,67-1,31)	0,684	1,03 (0,48-2,19)	0,940
		6	0,79 (0,5-1,25)	0,545	2,11 (0,53-8,38)	0,291

Tabelle 17 Zusammenhang der Differenz der Biomarker (3 Monate zur BL und 2 Jahre zur BL) zur radiografischen Progression nach Syndesmophytenneubildung ≥ 1 nach 2, ≥ 2 nach 4 und ≥ 4 nach 6 Jahren im univariablen und multivariablen Modell der logistischen Regression (Z=Zeitpunkt, Multivariablen Modell korrigiert für:

Geschlecht, Rauchen, BMI, Symptombdauer, CRP \geq 5mg/l, Syndesmophyten zur Baseline, Biomarkerkonzentration zur Baseline)

3.5.8 Zusammenhang der Biomarkerkombinationen zur radiografischen Progression

Kombination aus Leptin + HMW-Adiponektin + VEGF

Für die Biomarkerkombination von Leptin + HMW-Adiponektin + VEGF, welche in der ENRADAS-Kohorte einen signifikanten Zusammenhang der radiografischen Regression im Paper von *Rademacher et al.* ergab, zeigte sich in unserer Kohorte in der logistischen Regression ausschließlich für den Biomarker Leptin in der Einteilung nach Δ mSASSS \geq 4 nach 4 Jahren ein signifikanter Zusammenhang (Rademacher et al., 2019). Die gesamten Ergebnisse sind in Tabelle 18 dargestellt.

Biomarker in Kombination	Progressoren nach	Z	Unvariables Modell		Multivariables Modell	
			Odds Ratio (95% KI)	p-Wert	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Leptin	Δ mSASSS \geq 2	2	0,97 (0,94-1,01)	0,091	0,9 (0,77-1,05)	0,171
HMW-Adiponektin			1 (0,88-1,14)	0,974	1,15 (0,9-1,46)	0,262
VEGF			1 (1-1)	0,449	1 (1-1)	0,768

Leptin	Δ mSASSS \geq 4	4	0,95 (0,91-1)	0,029	0,61 (0,45-0,83)	0,001
HMW-Adiponektin			0,99 (0,87-1,13)	0,875	0,96 (0,76-1,21)	0,748
VEGF			1 (1-1)	0,692	1 (1-1)	0,896

Leptin	Δ mSASSS \geq 4	6	0,97 (0,92-1,02)	0,181	0,32 (0,12-0,82)	0,017
HMW-Adiponektin			1 (0,83-1,21)	0,993	0,83 (0,31-2,23)	0,7
VEGF			1 (1-1)	0,539	1 (1-1,02)	0,297

Leptin	Syndesmophytenneubildung \geq 1	2	1 (0,97-1,02)	0,728	0,99 (0,94-1,05)	0,839
HMW-Adiponektin			1 (0,86-1,15)	0,951	1,11 (0,86-1,31)	0,587
VEGF			1 (1-1)	0,891	1 (1-1)	0,283

Leptin	Syndesmophytenneubildung \geq 2	4	0,98 (0,95-1,01)	0,204	0,95 (0,87-1,02)	0,161
HMW-Adiponektin			1,04 (0,91-1,19)	0,604	1,1 (0,88-1,37)	0,398

VEGF			1 (1-1)	0,321	1 (1-1)	0,502
------	--	--	---------	-------	---------	-------

Leptin	Syndesmophytenneubildung ≥ 2	6	1 (0,97-1,02)	0,679	0,99 (0,88-1,12)	0,795
HMW-Adiponektin			0,98 (0,82-1,19)	0,869	0,88 (0,51-1,52)	0,647
VEGF			1 (1-1)	0,57	1 (1-1,01)	0,757

Tabelle 18 Zusammenhang der Kombination von Biomarkern zur radiografischen Progression im univariablen und multivariablen Modell der logistischen Regression (Z=Zeitpunkt, Multivariablen Modell korrigiert für: Geschlecht, Rauchen, BMI, Symptombdauer, CRP \geq 5mg/l, Δ mSASSS zur Baseline bzw. Anzahl Syndesmophyten zur Baseline)

Signifikante Biomarkerkombinationen

Mittels logistischer Regression wurde der Zusammenhang von Biomarkern, welche in der zuvor durchgeführten logistischen Regression Signifikanzen vom $p < 0,1$ aufwiesen, in Kombination im Zusammenhang zur radiografischen Progression überprüft. In der Kombination der Biomarker, ergab sich für keine eine Signifikanz beider Biomarker. Die gesamten Ergebnisse sind in Tabelle 19 nachfolgend präsentiert.

Biomarker in Kombination	Progressoren nach	Z	Univariablen Modell		Multivariablen Modell	
			Odds Ratio (95% KI)	p-Wert	Odds Ratio (95% KI)	p-Wert
Sclerostin	Δ mSASSS ≥ 2	2	1,01 (1-1,01)	0,022	1,01 (1-1,02)	0,191
Visfatin			1,01 (1-1,21)	0,06	1,47 (1,14-1,88)	0,003

Sclerostin	Δ mSASSS ≥ 2	2	1,01 (1-1,01)	0,012	1,01 (1-1,02)	0,132
Leptin			0,97 (0,94-1)	0,084	0,88 (0,74-1,04)	0,877

Calprotectin	Δ mSASSS ≥ 2	2	1,02 (0,96-1,08)	0,576	1,08 (0,93-1,25)	0,302
Visfatin			1,08 (0,97-1,2)	0,169	1,34 (1,01-1,8)	0,047

Visfatin	Δ mSASSS ≥ 2	2	1,12 (1,01-1,22)	0,031	1,43 (1,12-1,82)	0,004
Leptin			0,97 (0,94-1,01)	0,118	0,86 (0,7-1,06)	0,147

Sclerostin	Δ mSASSS ≥ 2	2	1,01 (1-1,01)	0,015	1,01 (1-1,03)	0,096
Leptin			0,97 (0,93-1,01)	0,093	0,81 (0,64-1,03)	0,087
Visfatin			1,1 (1-1,22)	0,053	1,44 (1,13-1,84)	0,004

Sclerostin	Syndesmophytenneubildung ≥ 2	6	1,01 (1-1,02)	0,051	1 (0,98-1,02)	0,809
Visfatin			1,03 (0,91-1,18)	0,625	1,33 (0,59-2,96)	0,492

Calprotectin	Syndesmophytenneubildung ≥ 2	6	1,01 (0,94-1,08)	0,772	1,29 (0,86-1,93)	0,226
Visfatin			1,02 (0,81-1,27)	0,887	1,05 (0,46-2,42)	0,909

Sclerostin	Syndesmophytenneubildung ≥ 2	6	1,01 (1-1,02)	0,048	0,99 (0,98-1,01)	0,578
Calprotectin			1,01 (0,97-1,06)	0,581	1,24 (0,89-1,73)	0,204

Tabelle 19 Zusammenhang der Kombination von Biomarkern zur radiografischen Progression im univariablen und multivariablen Modell der logistischen Regression (Z=Zeitpunkt, Multivariablen Modell korrigiert für: Geschlecht, Rauchen, BMI, Symptombdauer, CRP \geq 5mg/l, Δ mSASSS zur Baseline bzw. Anzahl Syndesmophyten zur Baseline)

3.6 ROC-Analyse

3.6.1 Vorhersage Progression nach 2 Jahren nach Δ mSASSS

Mit den Biomarkerkonzentrationen, die eine signifikante Assoziation mit der radiografischen Progression in der logistischen Regression nach 2 Jahren nach Δ mSASSS ≥ 2 aufwiesen, wurde eine ROC-Analyse durchgeführt. Im univariablen Modell zeigten die 3 Biomarker eine geringe Trennschärfe mit Area under the Curve $< 0,7$ auf. Im multivariablen Modell wiesen Visfatin (AUC=0,886), Sclerostin (AUC= 0,840) und Calprotectin (AUC=0,885) eine gute Trennschärfe auf. Im Vergleich zu den rein klinischen Parametern (AUC=0,833) ergab sich durch Hinzunahme von Visfatin und Calprotectin eine leicht verbesserte Trennschärfe. Dies ist in Abbildung 12 ersichtlich. Die gesamten Ergebnisse sind in Tabelle 20 aufgelistet.

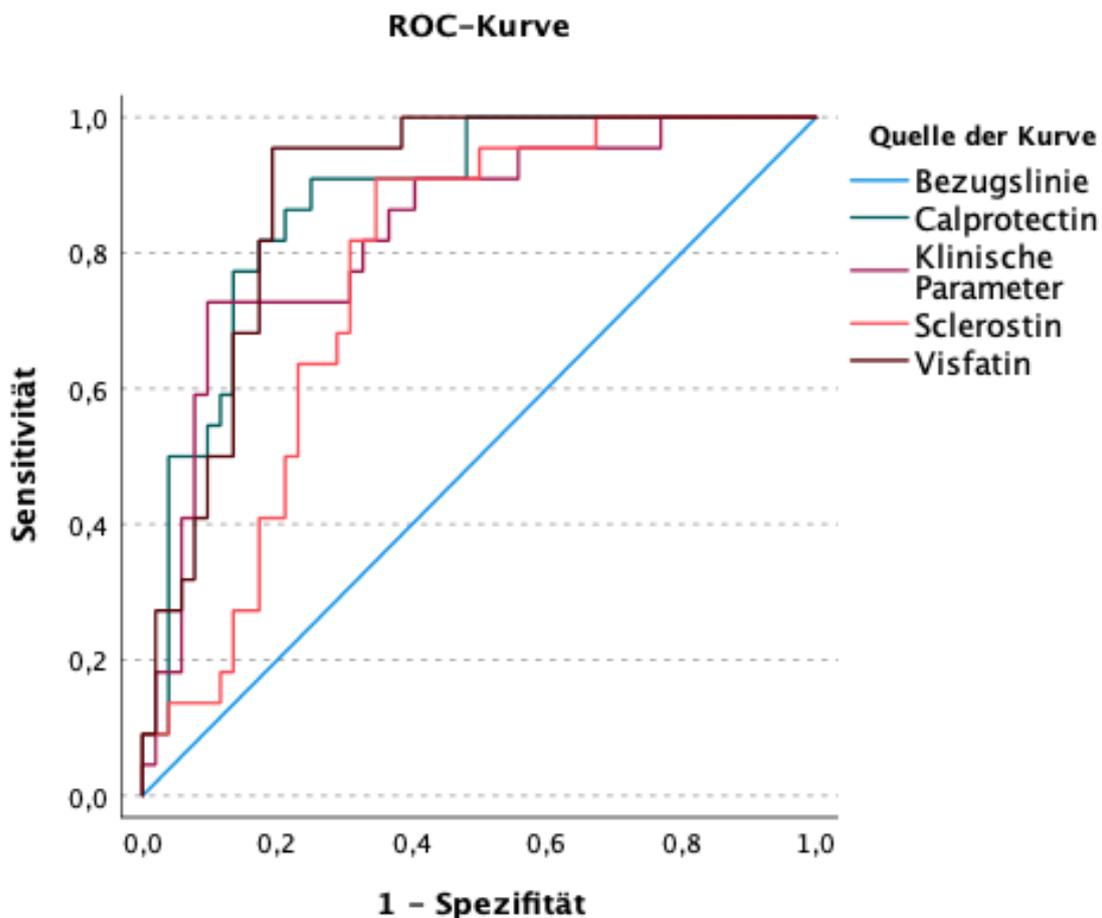


Abbildung 12: ROC Analyse Biomarker mit klinischen Parametern multivariabel zur Vorhersage Progression nach 2 Jahren nach Δ mSASSS ≥ 2 (Klinische Parameter schließen ein: Geschlecht, CRP ≥ 5 mg/l, BMI, Symptombdauer, mSASSS zu Beginn), Bezugslinie mit AUC=0,5

3.6.2 Vorhersage Progression nach 2 Jahren nach Syndesmophytenneubildung

Sclerostin und Calprotectin zeigten in der logistischen Regression eine signifikante Assoziation mit einer radiografischen Progression nach 2 Jahren. In der ROC-Analyse ergab sich eine geringe Trennschärfe im univariablen Modell mit einer AUC=0,546 für Calprotectin und AUC=0,647 für Sclerostin. Im multivariablen Modell erhöhte sich die Trennschärfe, blieb jedoch bei beiden Biomarkern im Bereich der klinischen Parameter. Die Analyse ist nachfolgend in Abbildung 13 dargestellt. Die gesamten Ergebnisse sind in Tabelle 20 ersichtlich.

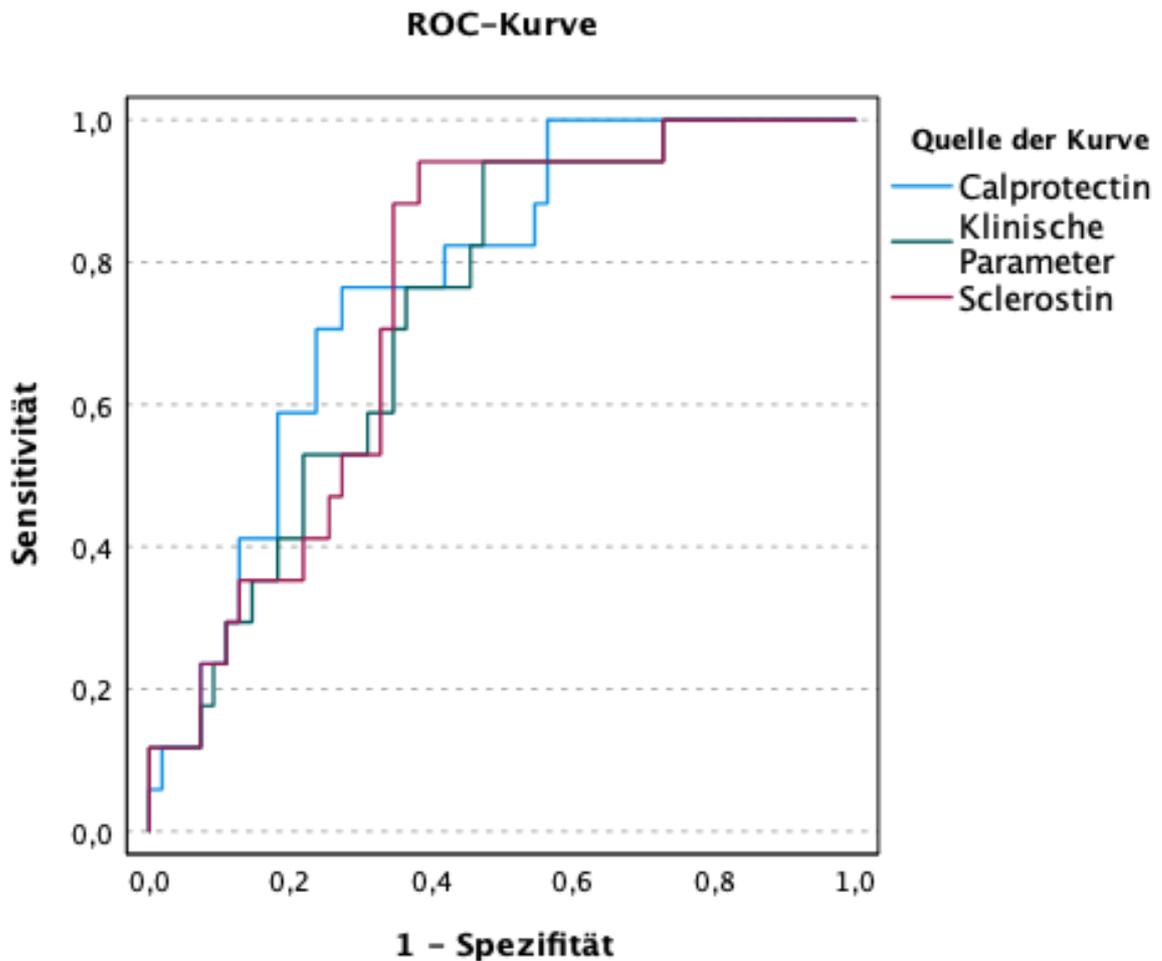


Abbildung 13: ROC Analyse Biomarker mit klinischen Parametern multivariabel zur Vorhersage Progression nach 2 Jahren nach Syndesmophytenneubildung ≥ 1 (Klinische Parameter schließen ein: Geschlecht, $CRP \geq 5\text{mg/l}$, BMI, Symptombdauer, Syndesmophytenanzahl zu Beginn, Rauchen), Bezugslinie mit $AUC=0,5$

3.6.3 Vorhersage Progression nach 4 Jahren nach $\Delta mSASSS$

In der logistischen Regression zeigte Leptin einen signifikanten Zusammenhang zur radiografischen Progression nach 4 Jahren nach $\Delta mSASSS \geq 4$. In der ROC- Analyse ergab sich im univariablen Modell eine Trennschärfe mit einer $AUC=0,402$, im multivariablen Modell erhöhte sich die Trennschärfe des Modells auf eine $AUC=0,919$, wobei nur die klinischen Parameter eine $AUC=0,843$ aufwiesen. Die Analyse ist in Abbildung 14 dargestellt. Die genauen Ergebnisse sind in Tabelle 2 ersichtlich.

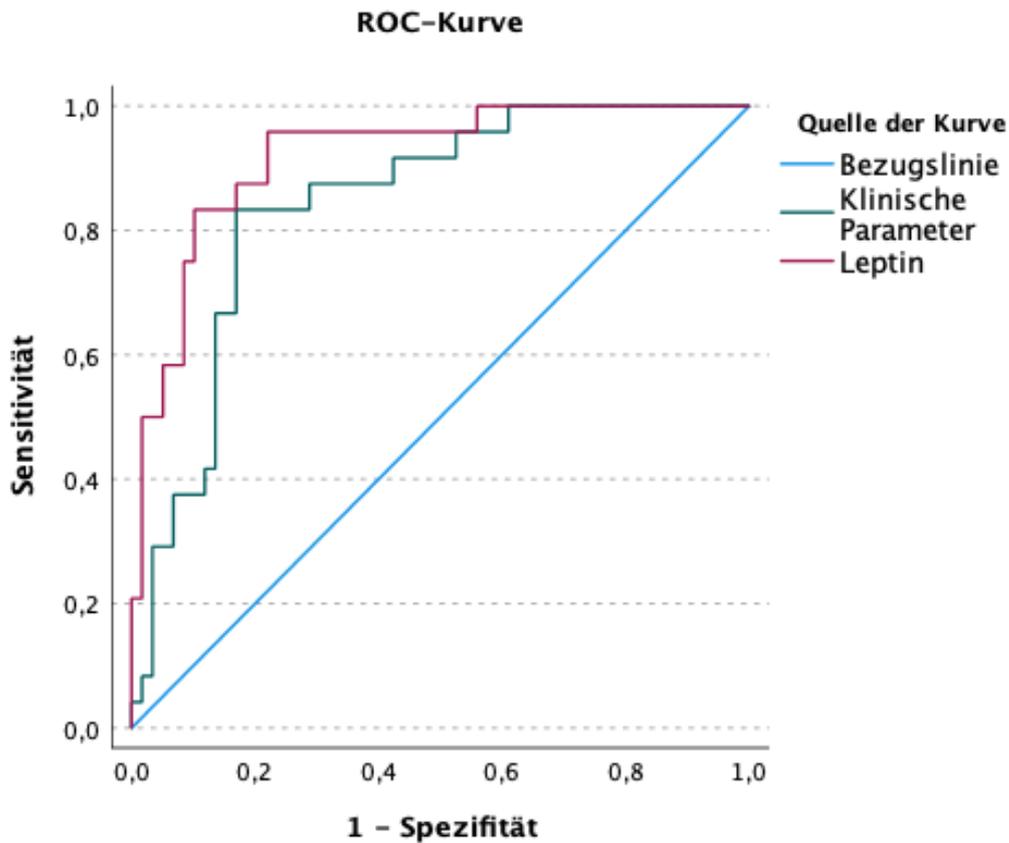


Abbildung 14: ROC Analyse Biomarker mit klinischen Parametern multivariabel zur Vorhersage Progression nach 4 Jahren nach Δ mSASSS ≥ 4 (Klinische Parameter schließen ein: Geschlecht, CRP ≥ 5 mg/l, BMI, Symptombdauer, mSASSS zu Beginn, Rauchen), Bezugslinie mit AUC=0,5

3.6.4 Vorhersage Progression nach 6 Jahren nach Δ mSASSS

In der logistischen Regression ergaben sich signifikante Assoziationen der Biomarker Leptin und MMP-3 zur radiografischen Progression nach 6 Jahren. In der ROC-Analyse wiesen sie eine geringe Trennschärfe im univariablen Modell mit einer AUC=0,575 für MMP-3 und einer AUC=0,488 für Leptin auf. Im multivariablen Modell erhöhte sich die Trennschärfe auf eine AUC=0,943 für MMP-3 und AUC=0,978 für Leptin, wobei ausschließlich die klinischen Parameter eine AUC=0,915 aufwiesen. Die Analyse ist in Abbildung 15 dargestellt. Die gesamten Ergebnisse sind in Tabelle 20 ersichtlich.

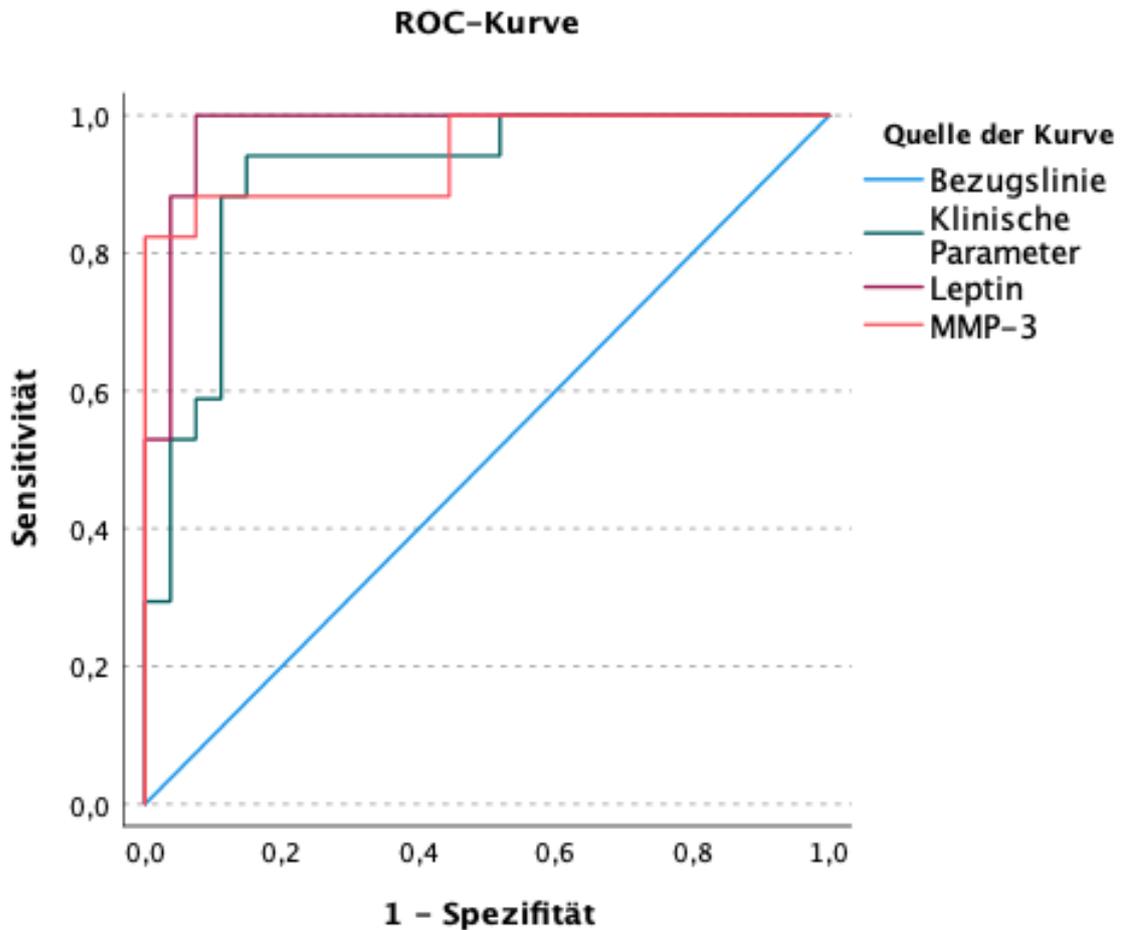


Abbildung 15: ROC Analyse Biomarker mit klinischen Parametern multivariabel zur Vorhersage Progression nach 6 Jahren nach $\Delta mSASSS \geq 4$ (Klinische Parameter schließen ein: Geschlecht, $CRP \geq 5 \text{ mg/l}$, BMI, Symptombdauer, mSASSS zu Beginn, Rauchen), Bezugslinie mit $AUC=0,5$

3.6.5 Vorhersage Progression nach 6 Jahren nach Syndesmophytenneubildung

In der logistischen Regression ergab sich ein signifikanter Zusammenhang von Sclerostin zur Progression nach Syndesmophytenneubildung ≥ 2 nach 6 Jahren. In der ROC-Analyse ergab sich im univariablen Modell eine geringe Trennschärfe mit einer $AUC=0,632$ für den Biomarker. In der multivariablen Analyse erhöhte sich diese auf eine $AUC=0,893$, wobei die klinischen Parameter allein eine höhere $AUC=0,895$ ergaben. Die Analyse ist in Abbildung 16 dargestellt. Die gesamten Ergebnisse sind in Tabelle 20 ersichtlich.

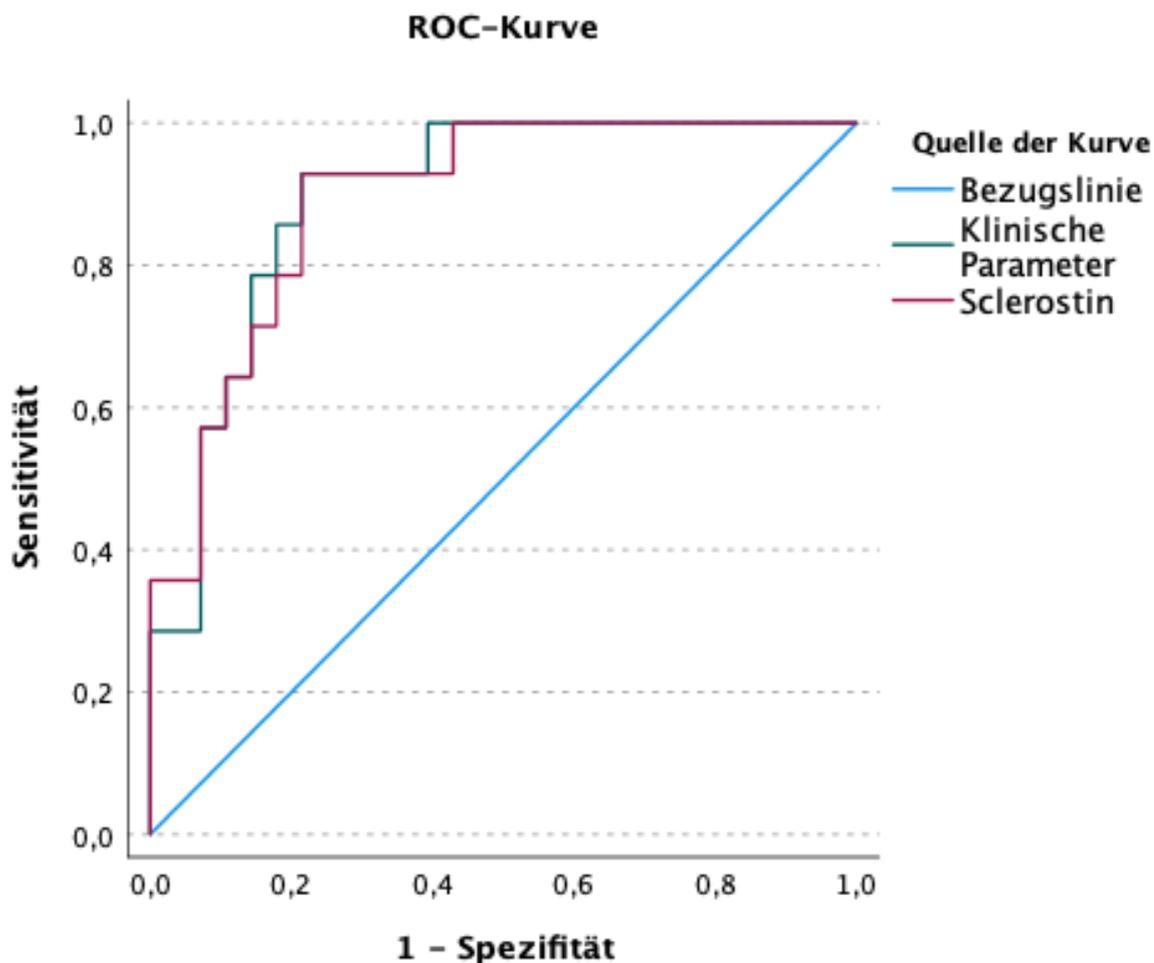


Abbildung 16: ROC Analyse Biomarker mit klinischen Parametern multivariabel zur Vorhersage Progression nach 6 Jahren nach Syndesmophytenneubildung ≥ 2 (Klinische Parameter schließen ein: Geschlecht, CRP ≥ 5 mg/l, BMI, Symptomdauer, Syndesmophytenanzahl zu Beginn, Rauchen), Bezugslinie mit AUC=0,5

Biomarker	Einteilung nach	Z	Unvariables Modell		Multivariables Modell	
			KI	AUC	KI	AUC
Visfatin	$\Delta mSASSS \geq 2$	2	0,493-0,706	0,600	0,813-0,960	0,886
Sclerostin	$\Delta mSASSS \geq 2$	2	0,541-0,739	0,640	0,749-0,931	0,840
Calprotectin	$\Delta mSASSS \geq 2$	2	0,510-0,706	0,608	0,810-0,960	0,885
Klinische Parameter	$\Delta mSASSS \geq 2$	2			0,731-0,935	0,833
Calprotectin	Syn ≥ 1	2	0,426-0,667	0,546	0,658-0,882	0,770
Sclerostin	Syn ≥ 1	2	0,530-0,763	0,647	0,632-0,867	0,750

Klinische Parameter	Syn \geq 1	2			0,801-0,990	0,734
Leptin	Δ mSASSS \geq 4	4	0,306-0,498	0,402	0,857-0,982	0,919
Klinische Parameter	Δ mSASSS \geq 4	4			0,755-0,930	0,843
MMP-3	Δ mSASSS \geq 4	6	0,454-0,696	0,575	0,870-1	0,943
Leptin	Δ mSASSS \geq 4	6	0,365-0,612	0,488	0,940-1	0,978
Klinische Parameter	Δ mSASSS \geq 4	6			0,829-1,001	0,915
Sclerostin	Syn \geq 2	6	0,507-0,757	0,632	0,798-0,988	0,893
Klinische Parameter	Syn \geq 2	6			0,801-0,990	0,895

Tabelle 20: Ergebnisse ROC-Analyse (Z=Zeitpunkt der Definition der Progressoren, KI=Konfidenzintervall, AUC= Area under the curve, Syn= Syndesmophytenneubildung) Multivariables Modell korrigiert für: Geschlecht, Rauchen, BMI, Symptombdauer, CRP \geq 5mg/l, mSASSS zur Baseline oder Syndesmophyten zur Baseline

4. Diskussion

In der hier durchgeführten Studie wurden zehn Biomarker auf eine mögliche Vorhersage radiografischer Progression nach 2, 4 und 6 Jahren bei PatientInnen mit r-axSpA unter TNF α -Inhibitortherapie untersucht. Die Biomarker wurden singular betrachtet, unter Adjustierung für PatientInnencharakteristika, in Kombinationen und im Verlauf.

Die Biomarkerlevel von Visfatin ($p_{\text{multivariabel}}=0,003$) und Calprotectin ($p_{\text{multivariabel}}=0,005$) zur Baseline waren signifikant mit der radiografischer Progression nach 2 Jahren assoziiert und zeigten in der ROC-Analyse für das multivariable Modell mit einer AUC=0,886 für Visfatin und AUC=0,885 für Calprotectin eine gute Vorhersage. Leptin war mit der radiografischen Progression nach 4 und 6 Jahren assoziiert ($p_{\text{multivariabel}}=0,002$ bzw. $p_{\text{multivariabel}}=0,018$). In der multivariablen ROC-Analyse wies Leptin mit einer AUC=0,919 für die Progression nach 4 Jahren und einer AUC=0,978 nach 6 Jahren eine hohe Trennschärfe auf. Auch MMP-3 wies mit der radiografischen Progression nach 6 Jahren mit einer AUC=0,943 in der multivariablen Analyse und einem signifikanten Zusammenhang mit $p_{(\text{multivariabel})}=0,043$ einen Zusammenhang auf.

4.1 Unterschiede Progressoren und Nicht-Progressoren

Um Risikofaktoren für eine radiografische Progression bei PatientInnen mit r-axSpA zu identifizieren, wurden Unterschiede hinsichtlich der PatientInneneigenschaften und Biomarkerkonzentrationen der Progressoren und Nicht-Progressoren untersucht.

Bei den soziodemografischen Variablen zeigte sich ein deutlicher höherer Anteil an Männern bei den Progressoren. Dies entspricht der aktuellen Literatur, in der ein männliches Geschlecht mit einer schlechteren Prognose bei der axSpA assoziiert ist (Kiltz et al., 2019, Deminger et al., 2018). Zudem geht eine ungünstige Prognose mit einem frühen Krankheitsbeginn und einer langen Krankheitsdauer, wie unter anderem von *Doran et al.* gezeigt, einher (Doran et al., 2003, Kiltz et al., 2019). Auch in unserer Studie wiesen Progressoren nach 2 und 4 Jahren eine längere Symptombdauer auf und die Progressoren waren in den Einteilungen nach 2, 4 und 6 Jahren signifikant älter. Progressoren nach 6 Jahren wiesen verglichen mit Nicht-Progressoren einen signifikant höheren BMI auf. In der Metaanalyse von *Liew et al.* war der BMI mit der Krankheitsaktivität der PatientInnen assoziiert, was eine Erklärung für unsere erhöhten

Werte bei Progressoren bieten könnte (Liew et al., 2020). Die PatientInnen in der Einteilung als Progressoren nach 4 Jahren präsentierten außerdem höhere Werte des Entzündungsmarkers CRP zur Baseline. Ein erhöhtes CRP ist, wie unter anderem von *Poddubnyy et al.* in der GESPIC-Kohorte demonstriert, mit einer radiografischen Progression bei PatientInnen mit axSpA assoziiert (Poddubnyy et al., 2011, Poddubnyy et al., 2012b). Für die Betrachtung der vorbekannten Risikofaktoren des Rauchens und des Vorliegens des Markers HLA-B27 konnten in unserer Kohorte keine signifikanten Unterschiede zwischen Progressoren und Nicht-Progressoren gefunden werden (Poddubnyy et al., 2012b, Kiltz et al., 2019).

Bei den Biomarkerkonzentrationen zeigten Progressoren nach 2, 4 und 6 Jahren signifikant höhere Sclerostinkonzentrationen als Nicht-Progressoren. Sclerostin hemmt über seine inhibitorische Wirkung auf den Wnt-Signalweg die Knochenneubildung, in diesem Fall der Syndesmophyten bei der ax-SpA (Weivoda et al., 2017, Li et al., 2005). Wir beobachteten hier somit einen anderen Zusammenhang als in vorangegangenen Studien, wo niedrigere Konzentrationen von Sclerostin mit einer erhöhten Syndesmophytenbildung assoziiert waren (Appel et al., 2009). Dies könnte durch einen modifizierten Knochenstoffwechsel im Rahmen der Therapie mit TNF α -Inhibitoren erklärt werden. Auch für den Biomarker SAA zeigten die Progressoren nach 2 und 4 Jahren signifikant höhere Werte zur Baseline. Bei SAA handelt es sich um ein Akute-Phase-Protein, welches im Rahmen von Entzündungsreaktionen synthetisiert wird und ähnlich dem CRP auf ein vermehrtes Vorliegen von Entzündung im Körper bei den Progressoren hinweist (Hu et al., 2021). Eine vermehrte Entzündungsaktivität wiederum, korreliert mit der radiografischen Progression und dem Ausmaß der ossären Umbauvorgänge (Sieper and Poddubnyy, 2017). Für den Biomarker Visfatin lagen signifikant höhere Werten bei den Progressoren zur Baseline vor. Dieser Zusammenhang ist bereits in der Studie von *Syrbe et al.* von 2015 vorbeschrieben (Syrbe et al., 2015). Es handelt sich hierbei um ein proinflammatorisches Adipokin, weshalb ebenfalls eine Assoziation zu vermehrten Knochenumbauten bei den Progressoren pathogenetisch denkbar ist (Moschen et al., 2007). Auch die Konzentrationen von Calprotectin waren bei Progressoren nach 2 Jahren signifikant höher als bei den Nicht-Progressoren. Das Protein Calprotectin hat eine proinflammatorische Wirkung und PatientInnen mit axSpA weisen erhöhte Werte im Vergleich zu Kontrollgruppen auf (Turina et al., 2014b, Shabani et al., 2018).

4.2 Veränderung der Biomarkerkonzentrationen unter TNF α -Inhibitortherapie

Bei Untersuchung des Verlaufs der Biomarker vom Zeitpunkt Baseline über 3 Monate, 2 und 6 Jahre, zeigte sich für die Biomarker MMP-3, VEGF, Calprotectin und SAA eine signifikante Abnahme der Konzentrationen zu allen Zeitpunkten bei Betrachtung aller vorliegender Werte und auch in der Subgruppenanalyse der PatientInnen mit Daten zu allen Zeitpunkten blieb für VEGF und SAA eine signifikante Abnahme zu allen Zeitpunkten, für MMP-3 von Baseline zu 3 Monaten und 2 Jahren und Calprotectin von der Baseline zu 3 Monaten und 2 Jahren erhalten. In der Studie von *Appel et al.* zeigten PatientInnen mit axSpA unter TNF α -Inhibitortherapie im Gegensatz zu Biologika-naiven PatientInnen ebenfalls eine signifikante Abnahme der Konzentrationen von MMP-3 und VEGF über 2 Jahre (*Appel et al.*, 2008). Bei Untersuchung der Calprotectinkonzentration von PatientInnen mit axSpA unter TNF α -Inhibitortherapie zeigte sich, wie in unserer Kohorte, eine Abnahme der Konzentration bei *Hu et al.* von der Baseline über 1, 3 und 6 Monate (*Hu et al.*, 2019). Die Änderung der Konzentration des Calprotectins im Serum im ersten Monat konnte in dieser Studie bei PatientInnen mit AS unter TNF α -Inhibitortherapie zudem das Therapieansprechen mittels ASAS40 nach 6 Monaten prognostizieren (*Brown et al.*, 2020, *Hu et al.*, 2019). PatientInnen mit r-axSpA wiesen gegenüber gesunden ProbandInnen deutlich höhere Werte an SAA auf und die SAA-Konzentrationen waren mit der Krankheitsaktivität assoziiert (*Hu et al.*, 2021). Eine erfolgreiche Biologikatherapie ist mit einer Abnahme der Krankheitsaktivität und Entzündungsaktivität assoziiert, welches unsere Ergebnisse bezüglich des Verlaufs auch über 6 Jahre erklären könnte (*Kiltz et al.*, 2019). In der Studie von *van Eijk et al.* zeigte sich unter TNF α -Inhibitortherapie ebenfalls eine Abnahme der Konzentrationen des SAA im ersten Monat, anschließend jedoch stabil niedrige Konzentrationen des Akute-Phase-Proteins (*van Eijk et al.*, 2009).

Unter TNF α -Inhibitortherapie kommt es zu einem Anstieg der Sclerostinkonzentrationen, was durch seinen knochenprotektiven Effekt zu vermindertem Knochenabbau führt (*Gulyas et al.*, 2019). Auch in unserer Kohorte kam es zu einer signifikanten Zunahme des Sclerostinlevels von der Baseline zu 2 und 6 Jahren (in beiden Analysen), was auch den Ergebnissen von *Gulyas et al.* entspricht. Zudem können gleichbleibend niedrige Sclerostinkonzentrationen unter TNF α -Inhibitortherapie auf eine weiterhin hohe Entzündungsaktivität und ein schlechtes Therapieansprechen hinweisen (*Weivoda et al.*, 2017, *Kamiya*, 2012).

Für HMW-Adiponektin zeigte sich eine signifikante Abnahme des Adipokins von der Baseline zu 6 Jahren in unserer Kohorte in beiden Analysen. Zuvor blieben die Konzentrationen stabil, wie auch in der Studie von *Derdemizis et al.* bei PatientInnen unter 6-monatiger Infliximabtherapie (Derdemizis et al., 2010). In der Studie von *Lo et al.* zur Untersuchung des Effektes von TNF α -Inhibition auf Adipositas, kam es unter der Therapie zu einer Abnahme der Ratio von HMW-Adiponektin zu Gesamt-Adiponektin, was auf einen ähnlichen Effekt bei PatientInnen mit axSpA hindeuten könnte (Lo et al., 2007). HMW-Adiponektin ist, sowohl in Entzündungsprozesse, als auch den Knochenstoffwechsel involviert, wobei hier die genauen Einflüsse weiterer Forschung bedürfen (Neumann et al., 2016).

Die Konzentrationen des Leptins zeigten unter Betrachtung der gesamten Kohorte, keine signifikante Änderung, in der 6-Jahres-Subgruppe, jedoch eine signifikante Veränderung von der Baseline zu 2 Jahren. Auch in der Studie von *Hartl et al.* wurde eine Zunahme der Leptinkonzentrationen nach 2 Jahren bei PatientInnen ausschließlich unter NSAR-Therapie mit r-axSpA beschrieben (Hartl et al., 2017). In der Studie von *Derdemizis et al.* veränderten sich die Leptinkonzentrationen über einen Zeitraum von 6 Monaten unter TNF α -Inhibitortherapie wie in unserer Kohorte nicht (Derdemizis et al., 2010). Das Adipokin Visfatin wies nur in der 6-Jahressubgruppe eine signifikante Zunahme von der Baseline zu 2 Jahren auf. Bei *Hartl et al.* zeigte sich kein Unterschied in den Visfatinkonzentrationen nach 2 Jahren bei PatientInnen unter NSAR-Therapie (Hartl et al., 2017).

Für das Knochenstoffwechselprodukt PIINP zeigte sich zwar eine signifikante Abnahme der Konzentration in den ersten 3 Monaten, über 2 Jahre und 6 Jahre blieben die Konzentrationen jedoch stabil und der Effekt verschwand in der Subgruppenanalyse für 6 Jahre. Zum Konzentrationsverlauf unter TNF α -Inhibitortherapie liegen noch keine weiteren vergleichbaren Studien vor.

Bei Betrachtung der Osteoprotegerinkonzentration der PatientInnen mit Werten zu allen Zeitpunkten, zeigten sich keine signifikanten Änderungen der Konzentrationen. Auch in der Studie von *Gulyas et al.* zeigten sich keine Unterschiede in den Osteoprotegerinkonzentrationen unter TNF α -Inhibitor-Therapie (Gulyas et al., 2019).

4.3 Biomarkerkonzentrationen in Abhängigkeit des Geschlechts, CRP, ASDAS, BASDAI, BMI und CED

Alle Biomarker wurden mittels linearer Regression auf Zusammenhänge zu den Variablen CRP, ASDAS, BASDAI, BMI und als Subgruppenanalyse mittels Mann-Whitney-U-Test auf Unterschiede bezüglich des Geschlechts und dem Vorliegen einer CED untersucht.

Bei der Untersuchung auf Unterschiede bezüglich des Geschlechtes wiesen Männer in unserer Kohorte signifikant höhere Werte an MMP-3 zur Baseline auf ($p < 0,0001$). Auch bei *Arends et al.* präsentierten Männer mit ax-SpA signifikant höhere Serumkonzentrationen von MMP-3 als Frauen (Arends et al., 2011b). Auch bei Untersuchung hinsichtlich des Vorliegens einer CED, wiesen PatientInnen mit CED signifikant höhere Werte von MMP-3 auf. *Louis et al.* berichteten bereits 2000 von erhöhten Werten von MMP-3 durch entzündete Mukosa bei CEDs, was unser Ergebnis unterstützt (Louis et al., 2000). Des Weiteren korrelierten die MMP-3 Konzentrationen unserer PatientInnen mit dem BMI dieser ($p = 0,015$). Dieser Zusammenhang wurde ebenfalls durch *Iannarelli et al.* bei der Untersuchung von MMP-3 und Arterienbeschaffenheit beschrieben (Iannarelli et al., 2021). Die von uns gezeigte Korrelation mit dem Entzündungsparameter CRP ($p = 0,072$), wurde in der Studie von *Soliman et al.* nicht beschrieben (Soliman et al., 2012). In einer Studie zur Krankheitsaktivität bei PatientInnen mit r-axSpA waren erhöhte MMP-3 Konzentrationen mit dem BASDAI-Score korreliert, dieser Zusammenhang stellte sich in unserer Analyse nicht dar ($p = 0,247$) (Soliman et al., 2012).

Das Serumcalprotectin war in einer Studie von *Hu et al.* mit der CRP-Konzentration und dem BASDAI-Score zur Beurteilung der Krankheitsaktivität assoziiert (Hu et al., 2019). Auch in der hier durchgeführten linearen Regression ergaben sich signifikante Werte für eine Assoziation mit dem CRP ($p < 0,001$) und dem ASDAS Score ($p < 0,001$) zur Beurteilung der Krankheitsaktivität. *Duran et al.* demonstrierten zudem, dass auch fäkales Calprotectin mit dem BASDAI, BASFI und CRP korrelierte (Duran et al., 2016). Entgegen der Erwartung, war in unserer Analyse Calprotectin nicht, wie bekannt, mit dem Vorliegen einer CED assoziiert (Carlsen et al., 2019).

Für den Biomarker VEGF zeigte sich in unserer Studie eine Korrelation mit dem CRP ($p = 0,028$). Auch in der Studie von *Tošovský et al.* waren die VEGF-Konzentrationen von PatientInnen unter $TNF\alpha$ -Inhibitortherapie mit den CRP-Konzentrationen

assoziiert (Tošovský et al., 2014). Dort zeigte sich im Gegensatz zu unserer Kohorte zudem eine Assoziation zum BASDAI-Score. In unserer Untersuchung zeigten PatientInnen mit CED höhere VEGF-Konzentrationen ($p=0,057$). Bei PatientInnen mit CED sind bereits erhöhte Werte an VEGF im Vergleich zu Kontrollgruppen nachgewiesen worden (Alkim et al., 2012).

Das akute-Phase Protein SAA korrelierte, wie bereits von *Hu et al.* beschrieben, auch in unserer Kohorte mit den Konzentrationen des Entzündungsmarkers CRP ($p<0,001$) (Hu et al., 2021). In der selben Studie wurde eine signifikante Korrelation mit dem BASDAI investigiert, welche in unserer Kohorte nicht beobachtet werden konnte (Hu et al., 2021). In unserer GLAS-Kohorte korrelierte SAA mit dem Krankheitsaktivitätsscore ASDAS ($p<0,001$). Zudem wiesen in der Subgruppenanalyse PatientInnen mit CED signifikant erhöhte Werte auf. Dies könnte an der erhöhten Gesamtentzündungsaktivität im Körper dieser PatientInnen liegen.

Frauen wiesen in unserer Kohorte höhere Konzentrationen des Adipokins Leptin auf ($p<0,001$). Auch in vorangegangenen Studien, wie von *Hartl et al.* wiesen Männer niedrigere Leptinkonzentrationen als Frauen auf (Hartl et al., 2017, Miranda-Fillooy et al., 2013). Des Weiteren zeigte sich, wie in unserer Kohorte, keine Korrelation mit der CRP-Konzentration (Hartl et al., 2017). Zudem war in unserer Analyse Leptin mit dem BASDAI-Score assoziiert. In der Studie von *Miranda-Fillooy et al.* konnte diese Korrelation nicht gezeigt werden (Miranda-Fillooy et al., 2013). Der auch bei uns sichtbare Zusammenhang der Leptinkonzentrationen mit dem BMI ($p<0,001$) deckt sich mit vorangegangenen Studienergebnissen und der wichtigen Rolle Leptins in der Pathogenese von Adipositas (Buschmann et al., 2020).

Visfatin war in vorangegangenen Studien mit der Krankheitsaktivität von PatientInnen assoziiert (Hulejová et al., 2019). Dieses Ergebnis konnte in unserer Analyse nicht reproduziert werden ($p_{\text{asdai}}=0,146$; $p_{\text{basdai}}=0,384$).

In der Studie von *Hartl et al.* unterschieden sich die Konzentrationen des HMW-Adiponektin nach Geschlecht der PatientInnen, diese Korrelation lag in unserer Kohorte nicht vor (Hartl et al., 2017). Eine Korrelation zur Funktionalität konnte in unserer Kohorte, wie auch bei *Syrbe et al.* nicht gezeigt werden (Syrbe et al., 2015).

Für den Knochenstoffwechselmarker PIINP zeigte unsere lineare Regression eine Korrelation mit dem Entzündungsmarker CRP, was bereits für die Unterform PIIANP

von *Munk et al.* beschrieben wurde (Munk et al., 2016). Zudem sahen wir eine Korrelation mit der Krankheitsaktivität ermittelt durch den ASDAS. Für die Untersuchung dieses Zusammenhangs liegen noch keine Studien vor.

Bezüglich des Biomarkers Osteoprotegerin zeigten Frauen höhere Serumkonzentrationen als Männer ($p < 0,05$), was in der Studie von *Genre et al.* nicht vorlag (Genre et al., 2014). Der vorbeschriebene Zusammenhang zur Krankheitsaktivität in der Studie von *Genre et al.* konnte hier nicht reproduziert werden (Genre et al., 2014).

4.4 Prädiktion radiografischer Progression

4.4.1 Klinische Parameter zur Prädiktion radiografischer Progression

In der Betrachtung der Prognosefaktoren zur Vorhersage einer radiografischen Progression stellte sich ein signifikanter Zusammenhang von männlichem Geschlecht, einem erhöhten CRP, der Symptombdauer, der Anzahl an Syndesmophyten und dem mSASSS zur Baseline und der radiografischen Progression nach 2, 4 und 6 Jahren dar. In der GESPIC-Kohorte zeigte sich ebenfalls ein Zusammenhang für CRP und Syndesmophyten zu Beginn mit der radiografischen Progression nach 2 Jahren bei axSpA (Poddubnyy et al., 2012b). Zudem war hier auch der Raucherstatus mit radiografischer Progression assoziiert, was in unserer Studie nicht der Fall war (Poddubnyy et al., 2012b). Auch *Sari et al.* fanden einen Zusammenhang zwischen radiografischer Progression nach 2 Jahren und männlichem Geschlecht, einem Vorliegen von Schäden bei Beginn, und dem CRP der PatientInnen (Sari et al., 2019). In unserer Kohorte stellte sich ein Zusammenhang zwischen dem BMI der PatientInnen zur Baseline und der radiografischen Progression nach 6 Jahren dar. Dies könnte durch den vorbeschriebenen Zusammenhang des BMIs bis mit einer erhöhten Krankheitsaktivität erklärt werden (Ortolan et al., 2020).

4.4.2 Biomarker zur Prädiktion radiografischer Progression

Die bei den PatientInnen in unserer Studie eingesetzte Therapie der TNF α -Inhibitoren, verändert den Verlauf der Erkrankung und hat einen verzögernden Einfluss auf die radiografische Progression (Karmacharya et al., 2020). Dieser Effekt tritt vor allem nach einem Zeitraum von 4 Jahren ein, wobei in der Studie von *Sari et al.* teilweise

bereits eine Verlangsamung der radiografischen Progression nach 2 Jahren eintrat (Sari et al., 2019, Haroon et al., 2013).

Mittels eines Biomarkers, der auch unter dieser Therapie eine radiografische Progression zuverlässig vorhersagen kann, könnten besonders gefährdete PatientInnen frühzeitig identifiziert werden und diese intensiver therapiert werden, um schwere, strukturelle Folgeschäden zu vermeiden. In der durchgeführten logistischen Regression zeigten sich signifikante Zusammenhänge der Biomarkerkonzentrationen von Visfatin sowohl im uni- als auch im multivariablen Modell ($p_{\text{univariabel}}=0,036$; $p_{\text{multivariabel}}=0,003$) und des Biomarkers Calprotectin im multivariablen Modell ($p=0,005$) zur Progression nach 2 Jahren nach ΔmSASSS . In der Studie von 2015 von *Syrbe et al.* zeigte sich ebenfalls ein prädiktiver Wert der Visfatinkonzentration zur Baseline hinsichtlich der radiografischen Progression bei PatientInnen mit r-axSpA nach 2 Jahren (Syrbe et al., 2015). Dieser Vorhersagewert verlor sich in unseren Analysen für die Progression nach 4 und 6 Jahren, möglicherweise, da die radiografische Progression unter $\text{TNF}\alpha$ -Inhibitortherapie nach 4 Jahren grundsätzlich durch die Therapie gehemmt wird (Ajrawat et al., 2020). Eine weitere Erklärung wäre, dass $\text{TNF}\alpha$ -Inhibitoren antiinflammatorisch wirken und somit auch die Expression des bei Entzündung vermehrt vorliegenden Visfatins gehemmt würde. Visfatin scheint direkt in die Knochenumbauprozesse bei r-axSpA involviert zu sein und führt zu einer Aktivierung von Osteoblasten und Chondrozyten (Laiguillon et al., 2014). Das Adipokin ergab in der ROC-Analyse nach ΔmSASSS nach 2 Jahren im univariablen Modell eine $\text{AUC}=0,600$ und somit eine geringe Trennschärfe. Auch in der Studie von *Syrbe et al.* 2015, zeigte sich für den Biomarker für die Vorhersage nach 2 Jahren eine $\text{AUC}=0,68$ von ähnlicher Größenordnung (Syrbe et al., 2015). Im multivariablen Modell liegt Visfatin mit der $\text{AUC}=0,886$ in einem deutlich sensitiveren Bereich, jedoch ist die Verbesserung des Modells im Vergleich zum rein klinischen mit $\text{AUC}=0,833$ nur gering.

Auch der von uns gezeigte Zusammenhang zu Calprotectin, wurde bereits in der Studie von *Turina et al.* 2014 ebenso für die radiografische Progression nach 2 Jahren bei PatientInnen unter Therapie mit NSAR, Steroiden oder bDMARDs beschrieben (Turina et al., 2014a). Unter $\text{TNF}\alpha$ -Inhibitortherapie kam es dort zudem zu einem Absinken der Calprotectinkonzentration, wodurch sich ein Rückschluss auf den Therapieerfolg der Biologikatherapie ziehen ließ (Turina et al., 2014b). Auch für

Calprotectin verschwindet der prädiktive Wert für die Zeitpunkte 4 und 6 Jahre, was auf dieselben eben vermuteten Gründe zurückzuführen sein könnte. Calprotectin korreliert des weiteren bei PatientInnen mit axSpA mit dem Entzündungsgrad, wodurch eine Assoziation mit der radiografischen Progression zu erklären sein könnte (Hu et al., 2019). In der ROC-Analyse zur Prädiktion der radiografischen Progression nach 2 Jahren nach Δ mSASSS wies Calprotectin mit einer AUC=0,608 und nach Syndesmophyten AUC=0,546 keine Vorhersagekraft auf. Bei *Turina et al.* 2014 ergab sich für die radiografische Progression nach 2 Jahren ein besserer Voraussagewert mit einer AUC von 0,74 bzw. 0,67 als in unserer Kohorte (Turina et al., 2014a). Im multivariablen Modell verbesserten sich die Ergebnisse erneut (AUC_{mSASSS}=0,885, AUC_{syn}=0,770), lagen aber nur knapp über den rein klinischen Parametern (AUC_{mSASSS}=0,833, AUC_{syn}=0,734).

Sclerostin wies in der univariablen logistischen Regression signifikante Ergebnisse für die Vorhersage der radiografischen Progression nach 2 Jahren in der Einteilung nach Δ mSASSS ($p=0,015$) und nach Syndesmophyten ($p=0,023$) auf, sowie für die Progression nach 6 Jahren nach Syndesmophyten ($p=0,039$). Alle Assoziationen verloren ihre Signifikanz im multivariablen Modell. Sclerostin wirkt als Teil des Wnt-Signalweges antagonistisch auf osteoproliferative Vorgänge und niedrige Serumlevel waren mit Syndesmophytenneubildung assoziiert, was unsere Ergebnisse für die Vorhersage der radiografischen Progression nach 2 Jahren unterstützt (Appel et al., 2009).

Der Biomarker Leptin zeigte einen signifikanten Zusammenhang mit der radiografischen Progression nach 4 Jahren im uni- und multivariablen Modell ($p_{\text{univariabel}}=0,034$; $p_{\text{(multivariabel)}}=0,002$) und für 6 Jahren ausschließlich im multivariablen Modell ($p_{\text{(multivariabel)}}=0,018$). Bezüglich des prädiktiven Wertes von Leptin, konnten *Hartl et al.* 2017 in der Auswertung der ENRADAS-Studie, wie auch in unserer Kohorte, eine inverse Assoziation der Leptinkonzentration für die radiografische Progression nach 2 Jahren feststellen, wobei Daten zu längeren Beobachtungszeiträumen nicht vorlagen (Hartl et al., 2017). Leptin ist als Zytokin sowohl in Entzündungsreaktionen, aber auch den Knochenstoffwechsel direkt involviert (Chen und Yang, 2015). Der Einfluss des Leptins auf die Knochenbeschaffenheit erfolgt über zwei Wege, eine zentrale und eine periphere Kaskade (Chen und Yang, 2015). Über eine leptinbedingte Aktivierung von Neuronen des ventromedialen Hypothalamus und das sympathische Nervensystem,

erfolgt eine Regulation der Osteoblasten und Osteoklasten mit dem Resultat einer Hemmung der Osteogenese (Chen und Yang, 2015). Zudem besteht ein direkter Effekt auf die Knochenhomöostase über Osteoblasten und Chondrozyten, wobei Leptin peripher zu einer erhöhten Anzahl an Osteoblasten führt (Shi et al., 2008, Chen und Yang, 2015). Leptin wies im univariablen Modell, sowohl für die Vorhersage der radiografischen Progression nach 4 Jahren ($AUC=0,402$), als auch nach 6 Jahren ($AUC=0,488$) keinen Voraussagewert der radiografischen Progression auf. Im multivariablen Modell zeigte sich nach 4 Jahren ($AUC=0,919$) und auch nach 6 Jahren ($AUC=0,978$) ein guter prädiktiver Wert. Im Vergleich mit den klinischen Parametern ($AUC_{4\text{Jahre}}=0,843$, $AUC_{6\text{Jahre}}=0,978$) ergab Leptin nur nach 4 Jahren eine verbesserte Voraussage.

Auch der Biomarker MMP-3 zeigte sich signifikant mit der radiografischen Progression im multivariablen Modell nach 6 Jahren assoziiert ($p_{(\text{multivariabel})}=0,043$). Bereits 2007 präsentierten *Maksymovych et al.* Ergebnisse, bei denen MMP-3 sich als Prädiktor der radiografischen Progression nach 2 Jahren eignete (Maksymowych et al., 2007). Die Vorhersage dieses Zeitpunktes konnte in unserer Analyse nicht bestätigt werden ($p_{\text{multivariabel}}=0,527$). MMP-3 ist in Umbauprozesse der Extrazellulären Matrix involviert (Matrisian, 1990). Seine Synthese wird von proinflammatorischen Zytokinen wie Il-1 oder TNF- α angeregt (Ito et al., 1996). In der Studie von *Turina et al.* kam es zu einem generellen Absinken der MMP-3 Konzentrationen unter TNF α -Inhibitortherapie, was auch in unserer Kohorte über den gesamten Zeitraum von 6 Jahren zu beobachten ist (Turina et al., 2014b). Der Biomarker eignete sich dort jedoch nicht zur Vorhersage eines Therapieerfolges unter TNF α -Inhibitortherapie (Arends et al., 2011b). Für MMP-3 ergab die univariable ROC-Analyse mit einer $AUC=0,575$ eine geringe und unzureichende Trennschärfe. In der multivariablen Analyse ergab sich ein guter prädiktiver Wert des Biomarkers mit einer $AUC=0,943$, mit einer leichten Verbesserung durch diesen gegenüber dem klinischen Modell ($AUC=0,915$).

Die gesamten Ergebnisse der ROC-Analyse wiesen sehr hohe AUCs auf. Vermutlich kam dies durch den Einschluss sehr vieler Variablen und ein dadurch entstandenes „overfitting“ zustande, sodass diese Ergebnisse weiterer Untersuchungen bedürfen und eher im Vergleich zum rein klinischen Modell, als in den absoluten Zahlen gesehen werden müssten.

Weitere Biomarker konnten in anderen Studien als Prädiktoren der radiografischen Progression identifiziert werden: *Hartl et al.* fanden einen signifikanten Zusammenhang der HMW-Adiponektinkonzentrationen mit der radiografischen Progression nach 2 Jahren unter NSAR-Therapie, was sich in unserer Kohorte unter TNF α -Inhibitortherapie nicht bestätigte (Hartl et al., 2017). Auch der Biomarker VEGF wurde von *Poddubnyy et al.* als Biomarker zur Vorhersage der radiografischen Progression nach 2 Jahren beschrieben, was in unserer Auswertung ebenfalls nicht reproduziert werden konnte (Poddubnyy et al., 2014). Zudem zeigte der von uns nicht in die Auswertung einbezogene Biomarker BMP-2 in der Studie von *Perrotta et al.* eine Assoziation mit der radiografischen Progression nach 3 Monaten (Perrotta et al., 2019). In der bis jetzt größten, durchgeführten Studie zu Biomarkern zur Vorhersage der radiografischen Progression, der GO-Raise Studie, zeigte sich lediglich ein schwacher Vorhersagewert des Interleukins-6, welches in unserer Studie nicht eingeschlossen wurde (Braun et al., 2014).

In der Untersuchung der Kombinationen von Biomarkern ergaben sich keine vielversprechenden zusätzlichen Informationen. Biomarkerkombinationen wurden vorangehend vor allem in der ENRADAS-Kohorte untersucht, wo sich eine signifikante Assoziation und ein guter Voraussagewert für die Biomarkerkombination aus Leptin, HMW-Adiponektin und VEGF zeigte (Rademacher et al., 2019). In unsere Analyse unserer PatientInnen unter TNF α -Inhibitortherapie, konnte für diese beschriebene Kombination kein Zusammenhang zur radiografischen Progression zu keinem Zeitpunkt nachgewiesen werden.

4.4.3 Biomarkerverläufe zur Prädiktion der radiografischen Progression

Bei der Prüfung des Zusammenhanges der Biomarkerverläufe zur Vorhersage der radiografischen Progression zeigte sich über den Verlauf von 3 Monaten lediglich Sclerostin mit einer Progression nach 2 Jahren nach Δ mSASSS im univariablen Modell assoziiert, wobei der Zusammenhang im multivariablen Modell verschwand. Für die Biomarkerverläufe über 2 Jahre zeigten sich für Sclerostin ($p_{\text{univariabel}}=0,038$) für die Einteilung nach Syndesmophyten und für Leptin ($p_{\text{multivariabel}}=0,029$) und Visfatin ($p_{\text{multivariabel}}=0,025$) nach Δ mSASSS signifikante Assoziationen zur Progression nach 4 Jahren. Da alle hier signifikanten Biomarker auch bei der Bestimmung zur Baseline einen Zusammenhang zur radiografischen Progression aufwiesen und eine Bestimmung der Verläufe mit einem deutlich höheren Aufwand einhergeht und

bezüglich der Signifikanzen keine Überlegenheit ersichtlich war, kann man diesen Ergebnissen momentan eine eher untergeordnete Rolle zuschreiben.

4.5 Stärken und Limitationen

Stärken unserer Studie liegen zunächst im Studiendesign selbst. Hervorzuheben ist der lange Beobachtungszeitraum von 6 Jahren, sodass zum ersten Mal Biomarker für die Prädiktion der radiografischen Progression über diesen Zeitraum untersucht werden konnten. Mit einer Fallzahl von n=86 nach 6 Jahren, war auch zu diesem Zeitpunkt unser PatientInnenkollektiv noch ausreichend groß, um relevante Aussagen treffen zu können. Zudem entspricht unsere Kohorte beispielsweise in der Geschlechterverteilung und dem Anteil an HLA-B27 positiven PatientInnen ungefähr den epidemiologischen Verhältnissen bei axSpA, sodass unsere Kohorte repräsentativ erscheint. Des Weiteren wurden einige Proteine, wie PIINP zum ersten Mal als mögliche Biomarker bei r-axSpA untersucht. Außerdem bietet unsere Studie neue Erkenntnisse zu bereits identifizierten Biomarkern, welche hier erstmalig unter der häufig angewandten TNF α -Inhibitortherapie untersucht wurden, wodurch weitere Rückschlüsse auf den Einfluss dieser Therapieform gezogen werden können. Zudem wurden zusätzlich zu den einzelnen Biomarkern auch Biomarkerverläufe untersucht.

Limitationen unserer Studie liegen zunächst in der Auswahl des PatientInnenkollektivs. Es wurden ausschließlich PatientInnen mit r-axSpA eingeschlossen, sodass die nr-axSpA, die auch als Frühstadium der Erkrankung gesehen werden kann, nicht berücksichtigt wurde und unsere Ergebnisse möglicherweise nicht auf den Beginn der Erkrankung anzuwenden sind. Zudem weist unsere Kohorte mehr Nicht-Progressoren als Progressoren auf. Auch weist unsere Kohorte deutlich weniger weibliche PatientInnen auf. Eine weitere Limitation unseres Studiendesigns ist das Fehlen einer Kontrollgruppe ohne TNF α -Inhibitortherapie. Auch wäre eine weitere Bestimmung der Biomarkerkonzentration zu dem Zeitpunkt von 4 Jahren interessant gewesen.

Des Weiteren konnten die Biomarker BMP-2, RANKL und NTx nicht wie geplant ausgewertet werden, sodass hier weitere Untersuchungen wünschenswert wären. Die Serumkonzentrationen des erhobenen und ausgewerteten SAAs entsprechen zudem quantitativ nicht den in anderen Studien vorgeschriebenen Konzentrationen: Während in unserer Analyse die durchschnittlichen Werte um 0,3 pg/ml mit großen

Abweichungen zwischen den PatientInnen liegen, liegen beispielsweise in der Studie von *Rademacher et al.* die Werte um 150 µg/ml (Rademacher et al., 2019).

In der statistischen Auswertung wurde zudem keine "mixed effects logistic regression" durchgeführt. Diese würde genauere Ergebnisse bei Betrachtung aller Zeitpunkte gleichzeitig unter Berücksichtigung individueller Charakteristika bieten.

Auch eine Adjustierung für multiples Testen wurde nicht durchgeführt, da unsere Studie eher einen explorativen Charakter aufweist und die Ergebnisse durch weitere Studien bestätigt werden sollen.

4.6 Ausblick

In unserer Studie ist es gelungen verschiedene Biomarker für die Vorhersage der spinalen radiografischen Progression bei r-axSpA nach 2, 4 und 6 Jahren unter TNF α -Inhibitortherapie zu identifizieren. Die Biomarker Visfatin und Calprotectin zeigten sich geeignet zur Vorhersage der radiografischen Progression nach 2 Jahren, Leptin für die Vorhersage nach 4 Jahren und Leptin und MMP-3 für die Vorhersage nach 6 Jahren. Sie könnten bei der Identifizierung von PatientInnen mit einem zu erwartendem, schweren Krankheitsverlauf helfen. Zur Validierung unserer Ergebnisse sind jedoch weitere Untersuchungen notwendig.

Weitere Studien zur Replikation unserer Ergebnisse, insbesondere über einen längeren Beobachtungszeitraum wären erforderlich. Zudem wäre die Untersuchung weiterer möglicher Proteine, die in die Pathogenese der axSpA involviert sind, als mögliche Biomarker wünschenswert. Die Möglichkeit der Kombinationen von Biomarkern und der Untersuchung von Biomarkerverläufen erfordert ebenfalls noch weitere Studien. Auch eine Untersuchung eines PatientInnenkollektivs welches mit neuen Therapien, wie Interleukin-17 Inhibitoren und JAK-Inhibitoren behandelt wurde und die Untersuchung des Einflusses dieser Therapien auf die Biomarkerkonzentrationen wäre interessant. Unsere durchgeführte Studie könnte hier für weitere Forschung Anstöße liefern.

Literaturverzeichnis

- A. TOURNADRE, B. P., A. LHOSTE, J. J. DUBOST, J. M. RISTORI, P. CLAUDEPIERRE, M. DOUGADOS, M. SOUBRIER 2013. Differences Between Women and Men With Recent-Onset Axial Spondyloarthritis: Results From a Prospective Multicenter French Cohort. *Arthritis Care & Research*, 65.
- ACEBES, C., DE LA PIEDRA, C., TRABA, M. L., SEIBEL, M. J., GARCÍA MARTÍN, C., ARMAS, J. & HERRERO-BEAUMONT, G. 1999. Biochemical markers of bone remodeling and bone sialoprotein in ankylosing spondylitis. *Clin Chim Acta*, 289, 99-110.
- AJRAWAT, P., TOUMA, Z., SARI, I., TAHERI, C., DIAZ MARTINEZ, J. P. & HAROON, N. 2020. Effect of TNF-inhibitor therapy on spinal structural progression in ankylosing spondylitis patients: A systematic review and meta-analysis. *Int J Rheum Dis*, 23, 728-743.
- ALKIM, C., SAKIZ, D., ALKIM, H., LIVAOGLU, A., KENDIR, T., DEMIRSOY, H., ERDEM, L., AKBAYIR, N. & SOKMEN, M. 2012. Thrombospondin-1 and VEGF in inflammatory bowel disease. *Libyan J Med*, 7.
- APPEL, H., JANSSEN, L., LISTING, J., HEYDRICH, R., RUDWALEIT, M. & SIEPER, J. 2008. Serum levels of biomarkers of bone and cartilage destruction and new bone formation in different cohorts of patients with axial spondyloarthritis with and without tumor necrosis factor-alpha blocker treatment. *Arthritis Res Ther*, 10, R125.
- APPEL, H., MAIER, R., WU, P., SCHEER, R., HEMPFING, A., KAYSER, R., THIEL, A., RADBRUCH, A., LODDENKEMPER, C. & SIEPER, J. 2011. Analysis of IL-17(+) cells in facet joints of patients with spondyloarthritis suggests that the innate immune pathway might be of greater relevance than the Th17-mediated adaptive immune response. *Arthritis Res Ther*, 13, R95.
- APPEL, H., RUIZ-HEILAND, G., LISTING, J., ZWERINA, J., HERRMANN, M., MUELLER, R., HAIBEL, H., BARALIAKOS, X., HEMPFING, A., RUDWALEIT, M., SIEPER, J. & SCHETT, G. 2009. Altered skeletal expression of sclerostin and its link to radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 60, 3257-62.
- ARENDS, S., BROUWER, E., VAN DER VEER, E., GROEN, H., LEIJSMAN, M. K., HOUTMAN, P. M., TH, A. J. T. L., KALLENBERG, C. G. & SPOORENBERG, A. 2011a. Baseline predictors of response and discontinuation of tumor necrosis factor-alpha blocking therapy in ankylosing spondylitis: a prospective longitudinal observational cohort study. *Arthritis Res Ther*, 13, R94.
- ARENDS, S., VAN DER VEER, E., GROEN, H., HOUTMAN, P. M., JANSEN, T. L., LEIJSMAN, M. K., BIJZET, J., LIMBURG, P. C., KALLENBERG, C. G., SPOORENBERG, A. & BROUWER, E. 2011b. Serum MMP-3 level as a biomarker for monitoring and predicting response to etanercept treatment in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 38, 1644-50.
- ARONSON, J. K. & FERNER, R. E. 2017. Biomarkers-A General Review. *Curr Protoc Pharmacol*, 76, 9.23.1-9.23.17.
- BAETEN, D., SIEPER, J., BRAUN, J., BARALIAKOS, X., DOUGADOS, M., EMERY, P., DEODHAR, A., PORTER, B., MARTIN, R., ANDERSSON, M., MPOFU, S. & RICHARDS, H. B. 2015. Secukinumab, an Interleukin-17A Inhibitor, in Ankylosing Spondylitis. *N Engl J Med*, 373, 2534-48.
- BARALIAKOS, X., LISTING, J., VON DER RECKE, A. & BRAUN, J. 2009. The natural course of radiographic progression in ankylosing spondylitis--evidence for major individual variations in a large proportion of patients. *J Rheumatol*, 36, 997-1002.
- BERGFELDT, L., EDHAG, O., VEDIN, L. & VALLIN, H. 1982. Ankylosing spondylitis: an important cause of severe disturbances of the cardiac conduction system. Prevalence among 223 pacemaker-treated men. *Am J Med*, 73, 187-91.
- BRAUN, J., BARALIAKOS, X., HERMANN, K. G., DEODHAR, A., VAN DER HEIJDE, D., INMAN, R., BEUTLER, A., ZHOU, Y., XU, S. & HSU, B. 2014. The effect of two golimumab doses on radiographic progression in ankylosing spondylitis: results through 4 years of the GO-RAISE trial. *Ann Rheum Dis*, 73, 1107-13.

- BRAUN, J., BOLLOW, M., NEURE, L., SEIPELT, E., SEYREKBASAN, F., HERBST, H., EGGENS, U., DISTLER, A. & SIEPER, J. 1995. Use of immunohistologic and in situ hybridization techniques in the examination of sacroiliac joint biopsy specimens from patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 38, 499-505.
- BRAUN, J. & SIEPER, J. 2007. Ankylosing spondylitis. *Lancet*, 369, 1379-1390.
- BROPHY, S. & CALIN, A. 2001. Ankylosing spondylitis: interaction between genes, joints, age at onset, and disease expression. *J Rheumatol*, 28, 2283-8.
- BROPHY, S., MACKAY, K., AL-SAIDI, A., TAYLOR, G. & CALIN, A. 2002. The natural history of ankylosing spondylitis as defined by radiological progression. *J Rheumatol*, 29, 1236-43.
- BROWN, M. A. 2008. Breakthroughs in genetic studies of ankylosing spondylitis. *Rheumatology (Oxford)*, 47, 132-7.
- BROWN, M. A., KENNEDY, L. G., MACGREGOR, A. J., DARKE, C., DUNCAN, E., SHATFORD, J. L., TAYLOR, A., CALIN, A. & WORDSWORTH, P. 1997. Susceptibility to ankylosing spondylitis in twins: the role of genes, HLA, and the environment. *Arthritis Rheum*, 40, 1823-8.
- BROWN, M. A., LI, Z. & CAO, K. L. 2020. Biomarker development for axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 16, 448-463.
- BRUNKOW, M. E., GARDNER, J. C., VAN NESS, J., PAEPER, B. W., KOVACEVICH, B. R., PROLL, S., SKONIER, J. E., ZHAO, L., SABO, P. J., FU, Y., ALISCH, R. S., GILLETT, L., COLBERT, T., TACCONI, P., GALAS, D., HAMERSMA, H., BEIGHTON, P. & MULLIGAN, J. 2001. Bone dysplasia sclerosteosis results from loss of the SOST gene product, a novel cystine knot-containing protein. *Am J Hum Genet*, 68, 577-89.
- BUSCHMANN, K., WROBEL, J., CHABAN, R., RÖSCH, R., GHAZY, A., HANF, A., SCHÄFER, K., DAIBER, A., BEIRAS-FERNANDEZ, A. & VAHL, C. F. 2020. Body Mass Index (BMI) and Its Influence on the Cardiovascular and Operative Risk Profile in Coronary Artery Bypass Grafting Patients: Impact of Inflammation and Leptin. *Oxid Med Cell Longev*, 2020, 5724024.
- CARLSEN, K., MALHAM, M., HANSEN, L. F., PETERSEN, J. J. H., PAERREGAARD, A., HOUEN, G. & WEWER, V. 2019. Serum Calprotectin in Adolescents With Inflammatory Bowel Disease-A Pilot Investigation. *J Pediatr Gastroenterol Nutr*, 68, 669-675.
- CHEN, C. H., LIN, K. C., YU, D. T., YANG, C., HUANG, F., CHEN, H. A., LIANG, T. H., LIAO, H. T., TSAI, C. Y., WEI, J. C. & CHOU, C. T. 2006. Serum matrix metalloproteinases and tissue inhibitors of metalloproteinases in ankylosing spondylitis: MMP-3 is a reproducibly sensitive and specific biomarker of disease activity. *Rheumatology (Oxford)*, 45, 414-20.
- CHEN, X. X. & YANG, T. 2015. Roles of leptin in bone metabolism and bone diseases. *J Bone Miner Metab*, 33, 474-85.
- COSTELLO, M. E., CICCIA, F., WILLNER, D., WARRINGTON, N., ROBINSON, P. C., GARDINER, B., MARSHALL, M., KENNA, T. J., TRIOLO, G. & BROWN, M. A. 2015. Brief Report: Intestinal Dysbiosis in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Rheumatol*, 67, 686-691.
- CREEMERS, M. C., FRANSSSEN, M. J., VAN'T HOF, M. A., GRIBNAU, F. W., VAN DE PUTTE, L. B. & VAN RIEL, P. L. 2005. Assessment of outcome in ankylosing spondylitis: an extended radiographic scoring system. *Ann Rheum Dis*, 64, 127-9.
- CYPERS, H., VARKAS, G., BEECKMAN, S., DEBUSSCHERE, K., VOGL, T., ROTH, J., DRENNAN, M. B., LAVRIC, M., FOELL, D., CUVELIER, C. A., DE VOS, M., DELANGHE, J., VAN DEN BOSCH, F. & ELEWAUT, D. 2016. Elevated calprotectin levels reveal bowel inflammation in spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 75, 1357-62.
- DE VRIES, M. K., VAN EIJK, I. C., VAN DER HORST-BRUIJNSMA, I. E., PETERS, M. J., NURMOHAMED, M. T., DIJKMANS, B. A., HAZENBERG, B. P. & WOLBINK, G. J. 2009. Erythrocyte sedimentation rate, C-reactive protein level, and serum amyloid a protein for patient selection and monitoring of anti-tumor necrosis factor treatment in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 61, 1484-90.

- DEMINGER, A., KLINGBERG, E., GEIJER, M., GÖTHLIN, J., HEDBERG, M., REHNBERG, E., CARLSTEN, H., JACOBSSON, L. T. & FORSBLAD-D'ELIA, H. 2018. A five-year prospective study of spinal radiographic progression and its predictors in men and women with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*, 20, 162.
- DEODHAR, A., SLIWINSKA-STANCZYK, P., XU, H., BARALIAKOS, X., GENSLER, L. S., FLEISHAKER, D., WANG, L., WU, J., MENON, S., WANG, C., DINA, O., FALLON, L., KANIK, K. S. & VAN DER HEIJDE, D. 2021. Tofacitinib for the treatment of ankylosing spondylitis: a phase III, randomised, double-blind, placebo-controlled study. *Ann Rheum Dis*, 80, 1004-13.
- DERDEMEZIS, C. S., FILIPPATOS, T. D., VOULGARI, P. V., TSELEPIS, A. D., DROSOS, A. A. & KIORTSIS, D. N. 2010. Leptin and adiponectin levels in patients with ankylosing spondylitis. The effect of infliximab treatment. *Clin Exp Rheumatol*, 28, 880-3.
- DORAN, M. F., BROPHY, S., MACKAY, K., TAYLOR, G. & CALIN, A. 2003. Predictors of longterm outcome in ankylosing spondylitis. *J Rheumatol*, 30, 316-20.
- DOUGADOS, M., D'AGOSTINO, M. A., BENESSIANO, J., BERENBAUM, F., BREBAN, M., CLAUDEPIERRE, P., COMBE, B., DARGENT-MOLINA, P., DAURÈS, J. P., FAUTREL, B., FEYDY, A., GOUPILLE, P., LEBLANC, V., LOGEART, I., PHAM, T., RICHETTE, P., ROUX, C., RUDWALEIT, M., SARAUX, A., TRELUYER, J. M., VAN DER HEIJDE, D. & WENDLING, D. 2011. The DESIR cohort: a 10-year follow-up of early inflammatory back pain in France: study design and baseline characteristics of the 708 recruited patients. *Joint Bone Spine*, 78, 598-603.
- DURAN, A., KOBAK, S., SEN, N., AKTAKKA, S., ATABAY, T. & ORMAN, M. 2016. Fecal calprotectin is associated with disease activity in patients with ankylosing spondylitis. *Bosn J Basic Med Sci*, 16, 71-4.
- ELLINGHAUS, D., JOSTINS, L., SPAIN, S. L., CORTES, A., BETHUNE, J., HAN, B., PARK, Y. R., RAYCHAUDHURI, S., POUGET, J. G., HÜBENTHAL, M., FOLSERAAS, T., WANG, Y., ESKO, T., METSPALU, A., WESTRA, H. J., FRANKE, L., PERS, T. H., WEERSMA, R. K., COLLIJ, V., D'AMATO, M., HALFVARSON, J., JENSEN, A. B., LIEB, W., DEGENHARDT, F., FORSTNER, A. J., HOFMANN, A., SCHREIBER, S., MROWIETZ, U., JURAN, B. D., LAZARIDIS, K. N., BRUNAK, S., DALE, A. M., TREMBATH, R. C., WEIDINGER, S., WEICHENTHAL, M., ELLINGHAUS, E., ELDER, J. T., BARKER, J. N., ANDREASSEN, O. A., MCGOVERN, D. P., KARLSEN, T. H., BARRETT, J. C., PARKES, M., BROWN, M. A. & FRANKE, A. 2016. Analysis of five chronic inflammatory diseases identifies 27 new associations and highlights disease-specific patterns at shared loci. *Nat Genet*, 48, 510-8.
- EVANS, D. M., SPENCER, C. C., POINTON, J. J., SU, Z., HARVEY, D., KOCHAN, G., OPPERMAN, U., DILTHEY, A., PIRINEN, M., STONE, M. A., APPLETON, L., MOUTSIANAS, L., LESLIE, S., WORDSWORTH, T., KENNA, T. J., KARADERI, T., THOMAS, G. P., WARD, M. M., WEISMAN, M. H., FARRAR, C., BRADBURY, L. A., DANOY, P., INMAN, R. D., MAKSYMOWYCH, W., GLADMAN, D., RAHMAN, P., MORGAN, A., MARZO-ORTEGA, H., BOWNESS, P., GAFFNEY, K., GASTON, J. S., SMITH, M., BRUGES-ARMAS, J., COUTO, A. R., SORRENTINO, R., PALADINI, F., FERREIRA, M. A., XU, H., LIU, Y., JIANG, L., LOPEZ-LARREA, C., DÍAZ-PEÑA, R., LÓPEZ-VÁZQUEZ, A., ZAYATS, T., BAND, G., BELLENGUEZ, C., BLACKBURN, H., BLACKWELL, J. M., BRAMON, E., BUMPSTEAD, S. J., CASAS, J. P., CORVIN, A., CRADDOCK, N., DELOUKAS, P., DRONOV, S., DUNCANSON, A., EDKINS, S., FREEMAN, C., GILLMAN, M., GRAY, E., GWILLIAM, R., HAMMOND, N., HUNT, S. E., JANKOWSKI, J., JAYAKUMAR, A., LANGFORD, C., LIDDLE, J., MARKUS, H. S., MATHEW, C. G., MCCANN, O. T., MCCARTHY, M. I., PALMER, C. N., PELTONEN, L., PLOMIN, R., POTTER, S. C., RAUTANEN, A., RAVINDRARAJAH, R., RICKETTS, M., SAMANI, N., SAWCER, S. J., STRANGE, A., TREMBATH, R. C., VISWANATHAN, A. C., WALLER, M., WESTON, P., WHITTAKER, P., WIDAA, S., WOOD, N. W., MCVEAN, G., REVEILLE, J. D., WORDSWORTH, B. P., BROWN, M. A. & DONNELLY, P. 2011. Interaction between ERAP1 and HLA-B27 in ankylosing

- spondylitis implicates peptide handling in the mechanism for HLA-B27 in disease susceptibility. *Nat Genet*, 43, 761-7.
- FUJIMATSU, D., KOTOOKA, N., INOUE, T., NISHIYAMA, M. & NODE, K. 2009. Association between high molecular weight adiponectin levels and metabolic parameters. *J Atheroscler Thromb*, 16, 553-9.
- FUKUHARA, A., MATSUDA, M., NISHIZAWA, M., SEGAWA, K., TANAKA, M., KISHIMOTO, K., MATSUKI, Y., MURAKAMI, M., ICHISAKA, T., MURAKAMI, H., WATANABE, E., TAKAGI, T., AKIYOSHI, M., OHTSUBO, T., KIHARA, S., YAMASHITA, S., MAKISHIMA, M., FUNAHASHI, T., YAMANAKA, S., HIRAMATSU, R., MATSUZAWA, Y. & SHIMOMURA, I. 2005. Visfatin: a protein secreted by visceral fat that mimics the effects of insulin. *Science*, 307, 426-30.
- FURUYA, Y., INAGAKI, A., KHAN, M., MORI, K., PENNINGER, J. M., NAKAMURA, M., UDAGAWA, N., AOKI, K., OHYA, K., UCHIDA, K. & YASUDA, H. 2013. Stimulation of bone formation in cortical bone of mice treated with a receptor activator of nuclear factor- κ B ligand (RANKL)-binding peptide that possesses osteoclastogenesis inhibitory activity. *J Biol Chem*, 288, 5562-71.
- GENRE, F., LÓPEZ-MEJÍAS, R., MIRANDA-FILLOY, J. A., UBILLA, B., CARNERO-LÓPEZ, B., PALMOU-FONTANA, N., GÓMEZ-ACEBO, I., BLANCO, R., RUEDA-GOTOR, J., PINA, T., GONZÁLEZ-JUANATEY, C., LLORCA, J. & GONZÁLEZ-GAY, M. 2014. Osteoprotegerin correlates with disease activity and endothelial activation in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF- α antagonist therapy. *Clin Exp Rheumatol*, 32, 640-6.
- GERBER, H. P., VU, T. H., RYAN, A. M., KOWALSKI, J., WERB, Z. & FERRARA, N. 1999. VEGF couples hypertrophic cartilage remodeling, ossification and angiogenesis during endochondral bone formation. *Nat Med*, 5, 623-8.
- GLINTBORG, B., OSTERGAARD, M., KROGH, N. S., DREYER, L., KRISTENSEN, H. L. & HETLAND, M. L. 2010. Predictors of treatment response and drug continuation in 842 patients with ankylosing spondylitis treated with anti-tumour necrosis factor: results from 8 years' surveillance in the Danish nationwide DANBIO registry. *Ann Rheum Dis*, 69, 2002-8.
- GRATACOS, J., ORELLANA, C., SANMARTI, R., SOLE, M., COLLADO, A., GOMEZ-CASANOVAS, E., DE DIOS CANETE, J. & MUNOZ-GOMEZ, J. 1997. Secondary amyloidosis in ankylosing spondylitis. A systematic survey of 137 patients using abdominal fat aspiration. *J Rheumatol*, 24, 912-5.
- GUAÑABENS, N., GIFRE, L. & PERIS, P. 2014. The role of Wnt signaling and sclerostin in the pathogenesis of glucocorticoid-induced osteoporosis. *Curr Osteoporosis Rep*, 12, 90-7.
- GULYAS, K., HORVATH, A., VEGH, E., PUSZTAI, A., SZENTPETERY, A., PETHO, Z., VANCSEA, A., BODNAR, N., CSOMOR, P., HAMAR, A., BODOKI, L., BHATTOA, H. P., JUHASZ, B., NAGY, Z., HODOSI, K., KAROSI, T., FITZGERALD, O., SZUCS, G., SZEKANECZ, Z., SZAMOSI, S. & SZANTO, S. 2019. Effects of 1-year anti-TNF- α therapies on bone mineral density and bone biomarkers in rheumatoid arthritis and ankylosing spondylitis. *Clin Rheumatol*.
- HALLORAN, D., DURBANO, H. W. & NOHE, A. 2020. Bone Morphogenetic Protein-2 in Development and Bone Homeostasis. *J Dev Biol*, 8.
- HARA, K., HORIKOSHI, M., YAMAUCHI, T., YAGO, H., MIYAZAKI, O., EBINUMA, H., IMAI, Y., NAGAI, R. & KADOWAKI, T. 2006. Measurement of the high-molecular weight form of adiponectin in plasma is useful for the prediction of insulin resistance and metabolic syndrome. *Diabetes Care*, 29, 1357-62.
- HAROON, N., INMAN, R. D., LEARCH, T. J., WEISMAN, M. H., LEE, M., RAHBAR, M. H., WARD, M. M., REVEILLE, J. D. & GENSLER, L. S. 2013. The impact of tumor necrosis factor α inhibitors on radiographic progression in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 65, 2645-54.
- HARTL, A., SIEPER, J., SYRBE, U., LISTING, J., HERMANN, K. G., RUDWALEIT, M. & PODDUBNY, D. 2017. Serum levels of leptin and high molecular weight adiponectin

- are inversely associated with radiographic spinal progression in patients with ankylosing spondylitis: results from the ENRADAS trial. *Arthritis Res Ther*, 19, 140.
- HEILAND, G. R., APPEL, H., PODDUBNY, D., ZWERINA, J., HUEBER, A., HAIBEL, H., BARALIAKOS, X., LISTING, J., RUDWALEIT, M., SCHEIT, G. & SIEPER, J. 2012. High level of functional dickkopf-1 predicts protection from syndesmophyte formation in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 71, 572-4.
- HU, H., DU, F., ZHANG, S. & ZHANG, W. 2019. Serum calprotectin correlates with risk and disease severity of ankylosing spondylitis and its change during first month might predict favorable response to treatment. *Mod Rheumatol*, 29, 836-842.
- HU, Q. L., FU, S., HUANG, R., ZHANG, L., WU, L. F. & LV, Y. J. 2021. The Value of Serum Amyloid A in the Diagnosis and Management of Ankylosing Spondylitis. *Int J Gen Med*, 14, 2715-2719.
- HULEJOVÁ, H., KROPÁČKOVÁ, T., BUBOVÁ, K., KRYŠTŮFKOVÁ, O., FILKOVÁ, M., MANN, H., FOREJTOVÁ, Š., TOMČÍK, M., VENCOVSKÝ, J., PAVELKA, K. & ŠENOLT, L. 2019. Serum visfatin levels in patients with axial spondyloarthritis and their relationship to disease activity and spinal radiographic damage: a cross-sectional study. *Rheumatol Int*, 39, 1037-1043.
- IANNARELLI, N. J., MACNEIL, A. J., DEMPSTER, K. S., WADE, T. J. & O'LEARY, D. D. 2021. Serum MMP-3 and its association with central arterial stiffness among young adults is moderated by smoking and BMI. *Physiol Rep*, 9, e14920.
- IM, C. H., KANG, E. H., KI, J. Y., SHIN, D. W., CHOI, H. J., CHANG, E. J., LEE, E. Y., LEE, Y. J., LEE, E. B., KIM, H. H. & SONG, Y. W. 2009. Receptor activator of nuclear factor kappa B ligand-mediated osteoclastogenesis is elevated in ankylosing spondylitis. *Clin Exp Rheumatol*, 27, 620-5.
- ITO, A., MUKAIYAMA, A., ITOH, Y., NAGASE, H., THOGERSEN, I. B., ENGHILD, J. J., SASAGURI, Y. & MORI, Y. 1996. Degradation of interleukin 1beta by matrix metalloproteinases. *J Biol Chem*, 271, 14657-60.
- JACQUES, P., LAMBRECHT, S., VERHEUGEN, E., PAUWELS, E., KOLLIAS, G., ARMAKA, M., VERHOYE, M., VAN DER LINDEN, A., ACHTEN, R., LORIES, R. J. & ELEWAUT, D. 2014. Proof of concept: enthesitis and new bone formation in spondyloarthritis are driven by mechanical strain and stromal cells. *Ann Rheum Dis*, 73, 437-45.
- JENKINSON, T. R., MALLORIE, P. A., WHITELOCK, H. C., KENNEDY, L. G., GARRETT, S. L. & CALIN, A. 1994. Defining spinal mobility in ankylosing spondylitis (AS). The Bath AS Metrology Index. *J Rheumatol*, 21, 1694-8.
- JÉQUIER, E. 2002. Leptin signaling, adiposity, and energy balance. *Ann N Y Acad Sci*, 967, 379-88.
- KAMIYA, N. 2012. The role of BMPs in bone anabolism and their potential targets SOST and DKK1. *Curr Mol Pharmacol*, 5, 153-63.
- KARBERG, K., ZOCHLING, J., SIEPER, J., FELSEBERG, D. & BRAUN, J. 2005. Bone loss is detected more frequently in patients with ankylosing spondylitis with syndesmophytes. *J Rheumatol*, 32, 1290-8.
- KARMACHARYA, P., DUARTE-GARCIA, A., DUBREUIL, M., MURAD, M. H., SHAHUKHAL, R., SHRESTHA, P., MYASOEDOVA, E., CROWSON, C. S., WRIGHT, K. & DAVIS, J. M., 3RD 2020. Effect of Therapy on Radiographic Progression in Axial Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Rheumatol*, 72, 733-749.
- KILTZ, U., BRAUN, J., BECKER, A., CHENOT, J. F., DREIMANN, M., HAMMEL, L., HEILIGENHAUS, A., HERMANN, K. G., KLETT, R., KRAUSE, D., KREITNER, K. F., LANGE, U., LAUTERBACH, A., MAU, W., MÖSSNER, R., OBERSCHELP, U., PHILIPP, S., PLEYER, U., RUDWALEIT, M., SCHNEIDER, E., SCHULTE, T. L., SIEPER, J., STALLMACH, A., SWOBODA, B., WINKING, M., DGRH, DEGAM, DWG, DVMB, DOG, DRG, DGMM, DGPMR/DGRW, PHYSIO, D., DDG, DGOOC, DGIM, DGOOC/DGORH & DGNC 2019. Langfassung zur S3-Leitlinie Axiale Spondyloarthritis inklusive Morbus Bechterew und Frühformen, Update 2019. *Zeitschrift für Rheumatologie*, 78, 3-64.

- KILTZ, U., RUDWALEIT, M., SIEPER, J., KRAUSE, D., CHENOT, J. F., STALLMACH, A., JARESCH, S., OBERSCHELP, U., SCHNEIDER, E., SWOBODA, B., BÖHM, H., HEILIGENHAUS, A., PLEYER, U., BÖHNCKE, W. H., STEMMER, M. & BRAUN, J. 2014. [German Society for Rheumatology S3 guidelines on axial spondyloarthritis including Bechterew's disease and early forms: 3 Clinical symptoms]. *Z Rheumatol*, 73 Suppl 2, 28-39.
- KORKOSZ, M., CZEPIEL, M., GUŁA, Z., STEC, M., WĘGLARCZYK, K., RUTKOWSKA-ZAPAŁA, M., GRUCA, A., LENART, M., BARAN, J., GAŚSOWSKI, J., BŁYSZCZUK, P. & SIEDLAR, M. 2018. Sera of patients with axial spondyloarthritis (axSpA) enhance osteoclastogenic potential of monocytes isolated from healthy individuals. *BMC Musculoskelet Disord*, 19, 434.
- KOY, M., HAMBRUCH, N., HUSSEN, J., PFARRER, C., SEYFERT, H. M. & SCHUBERTH, H. J. 2013. Recombinant bovine S100A8 and A9 enhance IL-1 β secretion of interferon-gamma primed monocytes. *Vet Immunol Immunopathol*, 155, 162-70.
- KRISTENSEN, H. L. 2010. Presence of peripheral arthritis and male sex predicting continuation of anti-tumor necrosis factor therapy in ankylosing spondylitis: an observational prospective cohort study from the South Swedish Arthritis Treatment Group Register. *Arthritis Care Res (hoboken)*, 62, 1362-1369.
- KROON, F. P., VAN DER BURG, L. R., RAMIRO, S., LANDEWÉ, R. B., BUCHBINDER, R., FALZON, L. & VAN DER HEIJDE, D. 2016. Nonsteroidal Antiinflammatory Drugs for Axial Spondyloarthritis: A Cochrane Review. *J Rheumatol*, 43, 607-17.
- LACEY, D. L., TIMMS, E., TAN, H. L., KELLEY, M. J., DUNSTAN, C. R., BURGESS, T., ELLIOTT, R., COLOMBERO, A., ELLIOTT, G., SCULLY, S., HSU, H., SULLIVAN, J., HAWKINS, N., DAVY, E., CAPPARELLI, C., ELI, A., QIAN, Y. X., KAUFMAN, S., SAROSI, I., SHALHOUB, V., SENALDI, G., GUO, J., DELANEY, J. & BOYLE, W. J. 1998. Osteoprotegerin ligand is a cytokine that regulates osteoclast differentiation and activation. *Cell*, 93, 165-76.
- LAIGUILLON, M. C., HOUARD, X., BOUGAULT, C., GOSSET, M., NOURISSAT, G., SAUTET, A., JACQUES, C., BERENBAUM, F. & SELLAM, J. 2014. Expression and function of visfatin (Nampt), an adipokine-enzyme involved in inflammatory pathways of osteoarthritis. *Arthritis Res Ther*, 16, R38.
- LEAL-CERRO, A., SOTO, A., MARTÍNEZ, M. A., DIEGUEZ, C. & CASANUEVA, F. F. 2001. Influence of cortisol status on leptin secretion. *Pituitary*, 4, 111-6.
- LEFEBVRE, L. & SOL, D. 2008. Brains, lifestyles and cognition: Are there general trends? *Brain, Behavior and Evolution*, 72, 135-144.
- LEVY, J. R. & STEVENS, W. 2001. The effects of insulin, glucose, and pyruvate on the kinetics of leptin secretion. *Endocrinology*, 142, 3558-62.
- LI, X., ZHANG, Y., KANG, H., LIU, W., LIU, P., ZHANG, J., HARRIS, S. E. & WU, D. 2005. Sclerostin binds to LRP5/6 and antagonizes canonical Wnt signaling. *J Biol Chem*, 280, 19883-7.
- LIEW, J. W., HUANG, I. J., LOUDEN, D. N., SINGH, N. & GENSLER, L. S. 2020. Association of body mass index on disease activity in axial spondyloarthritis: systematic review and meta-analysis. *RMD Open*, 6.
- LIU, T., GAO, Y., SAKAMOTO, K., MINAMIZATO, T., FURUKAWA, K., TSUKAZAKI, T., SHIBATA, Y., BESSHO, K., KOMORI, T. & YAMAGUCHI, A. 2007. BMP-2 promotes differentiation of osteoblasts and chondroblasts in Runx2-deficient cell lines. *J Cell Physiol*, 211, 728-35.
- LO, J., BERNSTEIN, L. E., CANAVAN, B., TORRIANI, M., JACKSON, M. B., AHIMA, R. S. & GRINSPOON, S. K. 2007. Effects of TNF-alpha neutralization on adipocytokines and skeletal muscle adiposity in the metabolic syndrome. *Am J Physiol Endocrinol Metab*, 293, E102-9.
- LORIES, R. 2011. The balance of tissue repair and remodeling in chronic arthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 7, 700-7.
- LOUIS, E., RIBBENS, C., GODON, A., FRANCHIMONT, D., DE GROOTE, D., HARDY, N., BONIVER, J., BELAICHE, J. & MALAISE, M. 2000. Increased production of matrix

- metalloproteinase-3 and tissue inhibitor of metalloproteinase-1 by inflamed mucosa in inflammatory bowel disease. *Clin Exp Immunol*, 120, 241-6.
- LUKAS, C., LANDEWÉ, R., SIEPER, J., DOUGADOS, M., DAVIS, J., BRAUN, J., VAN DER LINDEN, S. & VAN DER HEIJDE, D. 2009. Development of an ASAS-endorsed disease activity score (ASDAS) in patients with ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 68, 18-24.
- MAAS, F., ARENDS, S., BROUWER, E., ESSERS, I., VAN DER VEER, E., EFDE, M., VAN OOIJEN, P. M. A., WOLF, R., VEEGER, N., BOOTSMA, H., WINK, F. R. & SPOORENBERG, A. 2017. Reduction in Spinal Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis Patients Receiving Prolonged Treatment With Tumor Necrosis Factor Inhibitors. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 69, 1011-1019.
- MAAS, F., SPOORENBERG, A., BROUWER, E., BOS, R., EFDE, M., CHAUDHRY, R. N., VEEGER, N. J., VAN OOIJEN, P. M., WOLF, R., BOOTSMA, H., VAN DER VEER, E. & ARENDS, S. 2015. Spinal radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis treated with TNF- α blocking therapy: a prospective longitudinal observational cohort study. *PLoS One*, 10, e0122693.
- MAKSYMOWYCH, W. P. 2019a. Biomarkers for Diagnosis of Axial Spondyloarthritis, Disease Activity, Prognosis, and Prediction of Response to Therapy. *Front Immunol*, 10, 305.
- MAKSYMOWYCH, W. P. 2019b. The role of imaging in the diagnosis and management of axial spondyloarthritis. *Nat Rev Rheumatol*, 15, 657-672.
- MAKSYMOWYCH, W. P., LANDEWÉ, R., CONNER-SPADY, B., DOUGADOS, M., MIELANTS, H., VAN DER TEMPEL, H., POOLE, A. R., WANG, N. & VAN DER HEIJDE, D. 2007. Serum matrix metalloproteinase 3 is an independent predictor of structural damage progression in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 56, 1846-53.
- MAKSYMOWYCH, W. P., MALLON, C., MORROW, S., SHOJANIA, K., OLSZYNSKI, W. P., WONG, R. L., SAMPALIS, J. & CONNER-SPADY, B. 2009. Development and validation of the Spondyloarthritis Research Consortium of Canada (SPARCC) Enthesitis Index. *Ann Rheum Dis*, 68, 948-53.
- MANDL, P., NAVARRO-COMPÁN, V., TERSLEV, L., AEGERTER, P., VAN DER HEIJDE, D., D'AGOSTINO, M. A., BARALIAKOS, X., PEDERSEN, S. J., JURIK, A. G., NAREDO, E., SCHUELLER-WEIDEKAMM, C., WEBER, U., WICK, M. C., BAKKER, P. A., FILIPPUCCI, E., CONAGHAN, P. G., RUDWALEIT, M., SCHETT, G., SIEPER, J., TARP, S., MARZO-ORTEGA, H. & ØSTERGAARD, M. 2015. EULAR recommendations for the use of imaging in the diagnosis and management of spondyloarthritis in clinical practice. *Ann Rheum Dis*, 74, 1327-39.
- MARTIN RUDWALEIT, H. H., XENOFON BARALIAKOS, JOACHIM LISTING, ELISABETH MÄRKER-HERMANN, HENNING ZEIDLER, JÜRGEN BRAUN, JOACHIM SIEPER 2009. The early disease stage in axial spondylarthritis: Results from the german spondyloarthritis inception cohort. *Arthritis & Rheumatism*, 60, 717-727.
- MATRISIAN, L. M. 1990. Metalloproteinases and their inhibitors in matrix remodeling. *Trends Genet*, 6, 121-5.
- MATSUMOTO, K. & EMA, M. 2014. Roles of VEGF-A signalling in development, regeneration, and tumours. *J Biochem*, 156, 1-10.
- MAU, W., ZEIDLER, H., MAU, R., MAJEWSKI, A., FREYSCHMIDT, J., STANGEL, W. & DEICHER, H. 1988. Clinical features and prognosis of patients with possible ankylosing spondylitis. Results of a 10-year followup. *J Rheumatol*, 15, 1109-14.
- MEI, Y. J., WANG, P., CHEN, L. J. & LI, Z. J. 2016. Plasma/Serum Leptin Levels in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Systematic Review and Meta-analysis. *Arch Med Res*, 47, 111-7.
- MIELANTS, H., VEYS, E. M., CUVELIER, C. & DE VOS, M. 1996. Course of gut inflammation in spondylarthropathies and therapeutic consequences. *Baillieres Clin Rheumatol*, 10, 147-64.
- MIRANDA-FILLOY, J. A., LOPEZ-MEJIAS, R., GENRE, F., CARNERO-LOPEZ, B., OCHOA, R., DIAZ DE TERAN, T., GONZALEZ-JUANATEY, C., BLANCO, R., LLORCA, J. &

- GONZALEZ-GAY, M. A. 2013. Leptin and visfatin serum levels in non-diabetic ankylosing spondylitis patients undergoing TNF-alpha antagonist therapy. *Clin Exp Rheumatol*, 31, 538-45.
- MOSCHEN, A. R., KASER, A., ENRICH, B., MOSHEIMER, B., THEURL, M., NIEDEREGGER, H. & TILG, H. 2007. Visfatin, an adipocytokine with proinflammatory and immunomodulating properties. *J Immunol*, 178, 1748-58.
- MOWAT, C., DIGBY, J., STRACHAN, J. A., WILSON, R., CAREY, F. A., FRASER, C. G. & STEELE, R. J. 2016. Faecal haemoglobin and faecal calprotectin as indicators of bowel disease in patients presenting to primary care with bowel symptoms. *Gut*, 65, 1463-9.
- MUNK, H. L., GUDMANN, N. S., CHRISTENSEN, A. F., EJSTRUP, L., SORENSEN, G. L., LOFT, A. G., BAY-JENSEN, A. C., SIEBUHR, A. S. & JUNKER, P. 2016. Cartilage collagen type II seromarker patterns in axial spondyloarthritis and psoriatic arthritis: associations with disease activity, smoking and HLA-B27. *Rheumatol Int*, 36, 541-9.
- NAVARRO-COMPÁN, V., DE MIGUEL, E., VAN DER HEIJDE, D., LANDEWÉ, R., ALMODÓVAR, R., MONTILLA, C., BELTRÁN, E. & ZARCO, P. 2015. Spondyloarthritis features forecasting the presence of HLA-B27 or sacroiliitis on magnetic resonance imaging in patients with suspected axial spondyloarthritis: results from a cross-sectional study in the ESPeranza Cohort. *Arthritis Res Ther*, 17, 265.
- NEUMANN, E., JUNKER, S., SCHETT, G., FROMMER, K. & MÜLLER-LADNER, U. 2016. Adipokines in bone disease. *Nat Rev Rheumatol*, 12, 296-302.
- NIIDA, S., KAKU, M., AMANO, H., YOSHIDA, H., KATAOKA, H., NISHIKAWA, S., TANNE, K., MAEDA, N., NISHIKAWA, S. & KODAMA, H. 1999. Vascular endothelial growth factor can substitute for macrophage colony-stimulating factor in the support of osteoclastic bone resorption. *J Exp Med*, 190, 293-8.
- O'NEILL, T. W. & BRESNIHAN, B. 1992. The heart in ankylosing spondylitis. *Ann Rheum Dis*, 51, 705-6.
- ORTOLAN, A., LORENZIN, M., FELICETTI, M. & RAMONDA, R. 2020. Do Obesity and Overweight Influence Disease Activity Measures in Axial Spondyloarthritis? A Systematic Review and Meta-Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.
- PATIL, A. S., SABLE, R. B. & KOTHARI, R. M. 2012. Occurrence, biochemical profile of vascular endothelial growth factor (VEGF) isoforms and their functions in endochondral ossification. *J Cell Physiol*, 227, 1298-308.
- PERROTTA, F. M., SCRIFFIGNANO, S. & LUBRANO, E. 2019. Assessment of bone morphogenic protein 2 and interleukin-17A in patients with axial spondyloarthritis and their potential role in the new bone formation: a cross-sectional study. *Clin Exp Rheumatol*, 37, 1044-1047.
- PETERS, M. J., VAN DER HORST-BRUIJNSMA, I. E., DIJKMANS, B. A. & NURMOHAMED, M. T. 2004. Cardiovascular risk profile of patients with spondylarthropathies, particularly ankylosing spondylitis and psoriatic arthritis. *Semin Arthritis Rheum*, 34, 585-92.
- PODDUBNYI, D., BRANDT, H., VAHLIDIEK, J., SPILLER, I., SONG, I. H., RUDWALEIT, M. & SIEPER, J. 2012a. The frequency of non-radiographic axial spondyloarthritis in relation to symptom duration in patients referred because of chronic back pain: results from the Berlin early spondyloarthritis clinic. *Ann Rheum Dis*, 71, 1998-2001.
- PODDUBNYI, D., CONRAD, K., HAIBEL, H., SYRBE, U., APPEL, H., BRAUN, J., RUDWALEIT, M. & SIEPER, J. 2014. Elevated serum level of the vascular endothelial growth factor predicts radiographic spinal progression in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 73, 2137-43.
- PODDUBNYI, D., HAIBEL, H., LISTING, J., MÄRKER-HERMANN, E., ZEIDLER, H., BRAUN, J., SIEPER, J. & RUDWALEIT, M. 2012b. Baseline radiographic damage, elevated acute-phase reactant levels, and cigarette smoking status predict spinal radiographic progression in early axial spondylarthritis. *Arthritis Rheum*, 64, 1388-98.
- PODDUBNYI, D., LISTING, J., HAIBEL, H., KNÜPPEL, S., RUDWALEIT, M. & SIEPER, J. 2018. Functional relevance of radiographic spinal progression in axial

- spondyloarthritis: results from the GERman SPondyloarthritis Inception Cohort. *Rheumatology (Oxford)*, 57, 703-711.
- PODDUBNYI, D., RUDWALEIT, M., HAIBEL, H., LISTING, J., MÄRKER-HERMANN, E., ZEIDLER, H., BRAUN, J. & SIEPER, J. 2011. Rates and predictors of radiographic sacroiliitis progression over 2 years in patients with axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 70, 1369-74.
- RADEMACHER, J., TIETZ, L. M., LE, L., HARTL, A., HERMANN, K. A., SIEPER, J., MANSMANN, U., RUDWALEIT, M. & PODDUBNYI, D. 2019. Added value of biomarkers compared with clinical parameters for the prediction of radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Rheumatology (Oxford)*, 58, 1556-1564.
- RAMIRO, S., STOLWIJK, C., VAN TUBERGEN, A., VAN DER HEIJDE, D., DOUGADOS, M., VAN DEN BOSCH, F. & LANDEWÉ, R. 2015. Evolution of radiographic damage in ankylosing spondylitis: a 12 year prospective follow-up of the OASIS study. *Ann Rheum Dis*, 74, 52-9.
- REID, I. R., BALDOCK, P. A. & CORNISH, J. 2018. Effects of Leptin on the Skeleton. *Endocr Rev*, 39, 938-959.
- REINHARDT, A., YEWSA, T., WORBS, T., LIENENKLAUS, S., SANDROCK, I., OBERDÖRFER, L., KORN, T., WEISS, S., FÖRSTER, R. & PRINZ, I. 2016. Interleukin-23-Dependent γ/δ T Cells Produce Interleukin-17 and Accumulate in the Entesis, Aortic Valve, and Ciliary Body in Mice. *Arthritis Rheumatol*, 68, 2476-86.
- REVEILLE, J. D. 2015. Biomarkers for diagnosis, monitoring of progression, and treatment responses in ankylosing spondylitis and axial spondyloarthritis. *Clin Rheumatol*, 34, 1009-18.
- ROBINSON, P. C., VAN DER LINDEN, S., KHAN, M. A. & TAYLOR, W. J. 2021. Axial spondyloarthritis: concept, construct, classification and implications for therapy. *Nat Rev Rheumatol*, 17, 109-118.
- RUDWALEIT, M., HAIBEL, H., BARALIAKOS, X., LISTING, J., MÄRKER-HERMANN, E., ZEIDLER, H., BRAUN, J. & SIEPER, J. 2009a. The early disease stage in axial spondylarthritis: results from the German Spondyloarthritis Inception Cohort. *Arthritis Rheum*, 60, 717-27.
- RUDWALEIT, M., LANDEWÉ, R., VAN DER HEIJDE, D., LISTING, J., BRANDT, J., BRAUN, J., BURGOS-VARGAS, R., COLLANTES-ESTEVEZ, E., DAVIS, J., DIJKMANS, B., DOUGADOS, M., EMERY, P., VAN DER HORST-BRUIJNSMA, I. E., INMAN, R., KHAN, M. A., LEIRISALO-REPO, M., VAN DER LINDEN, S., MAKSYMOWYCH, W. P., MIELANTS, H., OLIVIERI, I., STURROCK, R., DE VLAM, K. & SIEPER, J. 2009b. The development of Assessment of SpondyloArthritis international Society classification criteria for axial spondyloarthritis (part I): classification of paper patients by expert opinion including uncertainty appraisal. *Ann Rheum Dis*, 68, 770-6.
- RUHL, C. E. & EVERHART, J. E. 2002. Relationship of serum leptin concentration with bone mineral density in the United States population. *J Bone Miner Res*, 17, 1896-903.
- SAAD, C. G., RIBEIRO, A. C., MORAES, J. C., TAKAYAMA, L., GONCALVES, C. R., RODRIGUES, M. B., DE OLIVEIRA, R. M., SILVA, C. A., BONFA, E. & PEREIRA, R. M. 2012. Low sclerostin levels: a predictive marker of persistent inflammation in ankylosing spondylitis during anti-tumor necrosis factor therapy? *Arthritis Res Ther*, 14, R216.
- SACK, G. H., JR. 2020. Serum Amyloid A (SAA) Proteins. *Subcell Biochem*, 94, 421-436.
- SARI, I., LEE, S., TOMLINSON, G., JOHNSON, S. R., INMAN, R. D. & HAROON, N. 2019. Factors Predictive of Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*.
- SCHETT, G. 2007. Joint remodelling in inflammatory disease. *Ann Rheum Dis*, 66 Suppl 3, iii42-4.
- SHABANI, F., FARASAT, A., MAHDAVI, M. & GHEIBI, N. 2018. Calprotectin (S100A8/S100A9): a key protein between inflammation and cancer. *Inflamm Res*, 67, 801-812.
- SHARIP, A. & KUNZ, J. 2020. Understanding the Pathogenesis of Spondyloarthritis. *Biomolecules*, 10.

- SHETTY, S., KAPOOR, N., BONDU, J. D., THOMAS, N. & PAUL, T. V. 2016. Bone turnover markers: Emerging tool in the management of osteoporosis. *Indian J Endocrinol Metab*, 20, 846-852.
- SHI, Y., YADAV, V. K., SUDA, N., LIU, X. S., GUO, X. E., MYERS, M. G., JR. & KARSENTY, G. 2008. Dissociation of the neuronal regulation of bone mass and energy metabolism by leptin in vivo. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 105, 20529-33.
- SHIBATA, R., OUCHI, N. & MUROHARA, T. 2009. Adiponectin and cardiovascular disease. *Circ J*, 73, 608-14.
- SIEPER, J., LENAERTS, J., WOLLENHAUPT, J., RUDWALEIT, M., MAZUROV, V. I., MYASOUTOVA, L., PARK, S., SONG, Y., YAO, R., CHITKARA, D. & VASTESAEGER, N. 2014. Efficacy and safety of infliximab plus naproxen versus naproxen alone in patients with early, active axial spondyloarthritis: results from the double-blind, placebo-controlled INFAST study, Part 1. *Ann Rheum Dis*, 73, 101-7.
- SIEPER, J., LISTING, J., PODDUBNYI, D., SONG, I. H., HERMANN, K. G., CALLHOFF, J., SYRBE, U., BRAUN, J. & RUDWALEIT, M. 2016. Effect of continuous versus on-demand treatment of ankylosing spondylitis with diclofenac over 2 years on radiographic progression of the spine: results from a randomised multicentre trial (ENRADAS). *Ann Rheum Dis*, 75, 1438-43.
- SIEPER, J. & PODDUBNYI, D. 2017. Axial spondyloarthritis. *Lancet*, 390, 73-84.
- SIEPER, J., VAN DER HEIJDE, D., LANDEWÉ, R., BRANDT, J., BURGOS-VAGAS, R., COLLANTES-ESTEVEZ, E., DIJKMANS, B., DOUGADOS, M., KHAN, M. A., LEIRISALO-REPO, M., VAN DER LINDEN, S., MAKSYMOWYCH, W. P., MIELANTS, H., OLIVIERI, I. & RUDWALEIT, M. 2009. New criteria for inflammatory back pain in patients with chronic back pain: a real patient exercise by experts from the Assessment of SpondyloArthritis international Society (ASAS). *Ann Rheum Dis*, 68, 784-8.
- SIPPONEN, T. & KOLHO, K. L. 2015. Fecal calprotectin in diagnosis and clinical assessment of inflammatory bowel disease. *Scand J Gastroenterol*, 50, 74-80.
- SOLIMAN, E., LABIB, W., EL-TANTAWI, G., HAMIMY, A., ALHADIDY, A. & ALDAWOUDY, A. 2012. Role of matrix metalloproteinase-3 (MMP-3) and magnetic resonance imaging of sacroiliitis in assessing disease activity in ankylosing spondylitis. *Rheumatol Int*, 32, 1711-20.
- SONG, I. H., PODDUBNYI, D. A., RUDWALEIT, M. & SIEPER, J. 2008. Benefits and risks of ankylosing spondylitis treatment with nonsteroidal antiinflammatory drugs. *Arthritis Rheum*, 58, 929-38.
- STOLWIJK, C., VAN ONNA, M., BOONEN, A. & VAN TUBERGEN, A. 2016. Global Prevalence of Spondyloarthritis: A Systematic Review and Meta-Regression Analysis. *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 68, 1320-31.
- SVEAAS, S. H., BERG, I. J., PROVAN, S. A., SEMB, A. G., OLSEN, I. C., UELAND, T., AUKRUST, P., VØLLESTAD, N., HAGEN, K. B., KVIEN, T. K. & DAGFINRUD, H. 2015. Circulating levels of inflammatory cytokines and cytokine receptors in patients with ankylosing spondylitis: a cross-sectional comparative study. *Scand J Rheumatol*, 44, 118-24.
- SYRBE, U., CALLHOFF, J., CONRAD, K., PODDUBNYI, D., HAIBEL, H., JUNKER, S., FROMMER, K. W., MÜLLER-LADNER, U., NEUMANN, E. & SIEPER, J. 2015. Serum adipokine levels in patients with ankylosing spondylitis and their relationship to clinical parameters and radiographic spinal progression. *Arthritis Rheumatol*, 67, 678-85.
- TAYLAN, A., SARI, I., AKINCI, B., BILGE, S., KOZACI, D., AKAR, S., COLAK, A., YALCIN, H., GUNAY, N. & AKKOC, N. 2012. Biomarkers and cytokines of bone turnover: extensive evaluation in a cohort of patients with ankylosing spondylitis. *BMC Musculoskelet Disord*, 13, 191.
- THOMAS, G. P. & BROWN, M. A. 2010. Genetics and genomics of ankylosing spondylitis. *Immunol Rev*, 233, 162-80.

- TOUSSIROT, E., STREIT, G., NGUYEN, N. U., DUMOULIN, G., LE HUÉDÉ, G., SAAS, P. & WENDLING, D. 2007. Adipose tissue, serum adipokines, and ghrelin in patients with ankylosing spondylitis. *Metabolism*, 56, 1383-9.
- TOŠOVSKÝ, M., BRADNA, P., ANDRÝS, C., ANDRÝSOVÁ, K., CERMÁKOVÁ, E. & SOUKUP, T. 2014. The VEGF and BMP-2 levels in patients with ankylosing spondylitis and the relationship to treatment with tumour necrosis factor alpha inhibitors. *Acta Medica (Hradec Kralove)*, 57, 56-61.
- TURINA, M. C., SIEPER, J., YEREMENKO, N., CONRAD, K., HAIBEL, H., RUDWALEIT, M., BAETEN, D. & PODDUBNYI, D. 2014a. Calprotectin serum level is an independent marker for radiographic spinal progression in axial spondyloarthritis. *Ann Rheum Dis*, 73, 1746-8.
- TURINA, M. C., YEREMENKO, N., PARAMARTA, J. E., DE RYCKE, L. & BAETEN, D. 2014b. Calprotectin (S100A8/9) as serum biomarker for clinical response in proof-of-concept trials in axial and peripheral spondyloarthritis. *Arthritis Res Ther*, 16, 413.
- ULUÇKAN, Ö., JIMENEZ, M., KARBACH, S., JESCHKE, A., GRAÑA, O., KELLER, J., BUSSE, B., CROXFORD, A. L., FINZEL, S., KOENDERS, M., VAN DEN BERG, W., SCHINKE, T., AMLING, M., WAISMAN, A., SCHETT, G. & WAGNER, E. F. 2016. Chronic skin inflammation leads to bone loss by IL-17-mediated inhibition of Wnt signaling in osteoblasts. *Sci Transl Med*, 8, 330ra37.
- VAN ANDEL, M., HEIJBOER, A. C. & DRENT, M. L. 2018. Adiponectin and Its Isoforms in Pathophysiology. *Adv Clin Chem*, 85, 115-147.
- VAN BEZOOIJEN, R. L., ROELEN, B. A., VISSER, A., VAN DER WEE-PALS, L., DE WILT, E., KARPERIEN, M., HAMERSMA, H., PAPAPOULOS, S. E., TEN DIJKE, P. & LÖWIK, C. W. 2004. Sclerostin is an osteocyte-expressed negative regulator of bone formation, but not a classical BMP antagonist. *J Exp Med*, 199, 805-14.
- VAN DER HEIJDE, D., SONG, I. H., PANGAN, A. L., DEODHAR, A., VAN DEN BOSCH, F., MAKSYMOWYCH, W. P., KIM, T. H., KISHIMOTO, M., EVERDING, A., SUI, Y., WANG, X., CHU, A. D. & SIEPER, J. 2019. Efficacy and safety of upadacitinib in patients with active ankylosing spondylitis (SELECT-AXIS 1): a multicentre, randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2/3 trial. *Lancet*, 394, 2108-2117.
- VAN DER HEIJDE, D. M., REVICKI, D. A., GOOCH, K. L., WONG, R. L., KUPPER, H., HARNAM, N., THOMPSON, C. & SIEPER, J. 2009. Physical function, disease activity, and health-related quality-of-life outcomes after 3 years of adalimumab treatment in patients with ankylosing spondylitis. *Arthritis Res Ther*, 11, R124.
- VAN DER HORST-BRUIJNSMA, I. E., ZACK, D. J., SZUMSKI, A. & KOENIG, A. S. 2013. Female patients with ankylosing spondylitis: analysis of the impact of gender across treatment studies. *Ann Rheum Dis*, 72, 1221-4.
- VAN DER LINDEN, S., VALKENBURG, H. A. & CATS, A. 1984. Evaluation of diagnostic criteria for ankylosing spondylitis. A proposal for modification of the New York criteria. *Arthritis Rheum*, 27, 361-8.
- VAN EIJK, I. C., DE VRIES, M. K., LEVELS, J. H., PETERS, M. J., HUIZER, E. E., DIJKMANS, B. A., VAN DER HORST-BRUIJNSMA, I. E., HAZENBERG, B. P., VAN DE STADT, R. J., WOLBINK, G. J. & NURMOHAMED, M. T. 2009. Improvement of lipid profile is accompanied by atheroprotective alterations in high-density lipoprotein composition upon tumor necrosis factor blockade: a prospective cohort study in ankylosing spondylitis. *Arthritis Rheum*, 60, 1324-30.
- VAN TUBERGEN, A., HEUFT-DORENBOSCH, L., SCHULPEN, G., LANDEWÉ, R., WIJERS, R., VAN DER HEIJDE, D., VAN ENGELSHOVEN, J. & VAN DER LINDEN, S. 2003. Radiographic assessment of sacroiliitis by radiologists and rheumatologists: does training improve quality? *Ann Rheum Dis*, 62, 519-25.
- VAN TUBERGEN, A., RAMIRO, S., VAN DER HEIJDE, D., DOUGADOS, M., MIELANTS, H. & LANDEWÉ, R. 2012. Development of new syndesmophytes and bridges in ankylosing spondylitis and their predictors: a longitudinal study. *Ann Rheum Dis*, 71, 518-23.

- VASTESAEGER, N., VAN DER HEIJDE, D., INMAN, R. D., WANG, Y., DEODHAR, A., HSU, B., RAHMAN, M. U., DIJKMANS, B., GEUSENS, P., VANDER CRUYSSSEN, B., COLLANTES, E., SIEPER, J. & BRAUN, J. 2011. Predicting the outcome of ankylosing spondylitis therapy. *Ann Rheum Dis*, 70, 973-81.
- WANDERS, A., HEIJDE, D., LANDEWÉ, R., BÉHIER, J. M., CALIN, A., OLIVIERI, I., ZEIDLER, H. & DOUGADOS, M. 2005. Nonsteroidal antiinflammatory drugs reduce radiographic progression in patients with ankylosing spondylitis: a randomized clinical trial. *Arthritis Rheum*, 52, 1756-65.
- WEIVODA, M. M., YOUSSEF, S. J. & OURSLER, M. J. 2017. Sclerostin expression and functions beyond the osteocyte. *Bone*, 96, 45-50.
- XIE, J. & YU, X. 2015. [Correlation between sclerostin level and radiographic changes in patients with ankylosing spondylitis]. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 95, 1300-4.
- YANG, J., XU, S., CHEN, M., YUAN, Y., ZHANG, X., MA, Y., WU, M., HAN, R., HU, X., LIU, R., DENG, J., GUAN, S., GAO, X., PAN, M., XU, S., SHUAI, Z., JIANG, S., GUAN, S., CHEN, L. & PAN, F. 2019. Serum Sclerostin and Bone Morphogenetic Protein-2 Levels in Patients with Ankylosing Spondylitis: A Meta-Analysis. *Calcif Tissue Int*, 105, 37-50.
- YASUDA, H., SHIMA, N., NAKAGAWA, N., MOCHIZUKI, S. I., YANO, K., FUJISE, N., SATO, Y., GOTO, M., YAMAGUCHI, K., KURIYAMA, M., KANNO, T., MURAKAMI, A., TSUDA, E., MORINAGA, T. & HIGASHIO, K. 1998a. Identity of osteoclastogenesis inhibitory factor (OCIF) and osteoprotegerin (OPG): a mechanism by which OPG/OCIF inhibits osteoclastogenesis in vitro. *Endocrinology*, 139, 1329-37.
- YASUDA, H., SHIMA, N., NAKAGAWA, N., YAMAGUCHI, K., KINOSAKI, M., MOCHIZUKI, S., TOMOYASU, A., YANO, K., GOTO, M., MURAKAMI, A., TSUDA, E., MORINAGA, T., HIGASHIO, K., UDAGAWA, N., TAKAHASHI, N. & SUDA, T. 1998b. Osteoclast differentiation factor is a ligand for osteoprotegerin/osteoclastogenesis-inhibitory factor and is identical to TRANCE/RANKL. *Proc Natl Acad Sci U S A*, 95, 3597-602.
- ZELOVÁ, H. & HOŠEK, J. 2013. TNF- α signalling and inflammation: interactions between old acquaintances. *Inflamm Res*, 62, 641-51.
- ZHANG, F., CHEN, Y., HEIMAN, M. & DIMARCHI, R. 2005. Leptin: structure, function and biology. *Vitam Horm*, 71, 345-72.
- ZOCHLING, J. 2011. Measures of symptoms and disease status in ankylosing spondylitis: Ankylosing Spondylitis Disease Activity Score (ASDAS), Ankylosing Spondylitis Quality of Life Scale (ASQoL), Bath Ankylosing Spondylitis Disease Activity Index (BASDAI), Bath Ankylosing Spondylitis Functional Index (BASFI), Bath Ankylosing Spondylitis Global Score (BAS-G), Bath Ankylosing Spondylitis Metrology Index (BASMI), Dougados Functional Index (DFI), and Health Assessment Questionnaire for the Spondylarthropathies (HAQ-S). *Arthritis Care Res (Hoboken)*, 63 Suppl 11, S47-58.

Eidesstattliche Versicherung

„Ich, Laura Josephine Gellert, versichere an Eides statt durch meine eigenhändige Unterschrift, dass ich die vorgelegte Dissertation mit dem Thema: „Prädiktion der spinalen radiografischen Progression bei Patienten mit radiografischer axialer Spondyloarthritis unter TNF-Inhibitorthherapie durch Serumbiomarker“ / „Prediction of spinal radiographic progression in patients with radiographic axial spondyloarthritis under TNF inhibitor therapy with serum biomarkers“ selbstständig und ohne nicht offengelegte Hilfe Dritter verfasst und keine anderen als die angegebenen Quellen und Hilfsmittel genutzt habe.

Alle Stellen, die wörtlich oder dem Sinne nach auf Publikationen oder Vorträgen anderer Autoren/innen beruhen, sind als solche in korrekter Zitierung kenntlich gemacht. Die Abschnitte zu Methodik (insbesondere praktische Arbeiten, Laborbestimmungen, statistische Aufarbeitung) und Resultaten (insbesondere Abbildungen, Graphiken und Tabellen) werden von mir verantwortet.

Ich versichere ferner, dass ich die in Zusammenarbeit mit anderen Personen generierten Daten, Datenauswertungen und Schlussfolgerungen korrekt gekennzeichnet und meinen eigenen Beitrag sowie die Beiträge anderer Personen korrekt kenntlich gemacht habe (siehe Anteilserklärung). Texte oder Textteile, die gemeinsam mit anderen erstellt oder verwendet wurden, habe ich korrekt kenntlich gemacht.

Meine Anteile an etwaigen Publikationen zu dieser Dissertation entsprechen denen, die in der untenstehenden gemeinsamen Erklärung mit dem/der Erstbetreuer/in, angegeben sind. Für sämtliche im Rahmen der Dissertation entstandenen Publikationen wurden die Richtlinien des ICMJE (International Committee of Medical Journal Editors; www.icmje.org) zur Autorenschaft eingehalten. Ich erkläre ferner, dass ich mich zur Einhaltung der Satzung der Charité – Universitätsmedizin Berlin zur Sicherung Guter Wissenschaftlicher Praxis verpflichte.

Weiterhin versichere ich, dass ich diese Dissertation weder in gleicher noch in ähnlicher Form bereits an einer anderen Fakultät eingereicht habe.

Die Bedeutung dieser eidesstattlichen Versicherung und die strafrechtlichen Folgen einer unwahren eidesstattlichen Versicherung (§§156, 161 des Strafgesetzbuches) sind mir bekannt und bewusst.“

Datum

Unterschrift

Anteilserklärung an etwaigen erfolgten Publikationen

Laura Josephine Gellert hatte folgenden Anteil an den folgenden Publikationen:

1. Rademacher J, Siderius M, Gellert L, Wink FR, Verba M, Maas F, Tietz LM, Poddubnyy D, Spoorenberg A, Arends S.

Baseline serum biomarkers of inflammation, bone turnover and adipokines predict spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis patients on TNF inhibitor therapy.

Semin Arthritis Rheum. 2022 Feb 2;53:151974. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151974. Epub ahead of print. PMID: 35150984.

Beitrag im Einzelnen: Die Planung, Etablierung, Durchführung und Auswertung der Experimente zur Bestimmung der Biomarkerkonzentrationen der Biomarker Sclerostin, HMW-Adiponektin, PIINP, OPG und Teile von Visfatin wurden durch mich durchgeführt. Aus den erhobenen Daten sind teils die Abbildungen 1 und 2, sowie die Tabellen 2,3 und 3 entstanden. Zudem war ich an der formale Datenanalyse für die Tabellen 2,3 und 4 beteiligt. Auch war ich in den Reviewprozess involviert.

Beiträge auf wissenschaftlichen Kongressen:

1. **Posterpräsentation auf dem ACR Annual Meeting 2020, virtual, 5.-9.11.2020:**

“Baseline Serum Biomarker Levels Predict Spinal Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis Patients on TNF Inhibitor Therapy”

Judith Rademacher, Mark Siderius, Laura Gellert, Freke R Wink, Maryna Verba, Fiona Maas, Lorraine M Tietz, Denis Poddubnyy, Anneke Spoorenberg and Suzanne Arends

Beitrag im Einzelnen: Die Planung, Etablierung, Durchführung und Auswertung der Experimente zur Bestimmung der Biomarkerkonzentrationen der Biomarker Sclerostin, HMW-Adiponektin, PIINP, OPG und Teile von Visfatin wurden durch mich durchgeführt. Aus den erhobenen Daten sind teils Abbildungen und Tabellen entstanden. Zudem war ich an der formale Datenanalyse beteiligt.

Posterpräsentation auf dem Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2021 02.06.-05.0.6.2021

„Baseline calprotectin and visfatin levels predict radiographic spinal progression after 2 years in ankylosing spondylitis patients on TNF inhibitor therapy“

Judith Rademacher, Mark Siderius, Laura Gellert, Freke R Wink, Maryna Verba, Fiona Maas, Lorraine M Tietz, Denis Poddubnyy, Anneke Spoorenberg and Suzanne Arends

Beitrag im Einzelnen: Die Planung, Etablierung, Durchführung und Auswertung der Experimente zur Bestimmung der Biomarkerkonzentrationen der Biomarker Sclerostin, HMW-Adiponektin, PIINP, OPG und Teile von Visfatin wurden durch mich durchgeführt. Aus den erhobenen Daten sind teils Abbildungen und Tabellen entstanden Zudem war ich an der formale Datenanalyse beteiligt.

2. Posterpräsentation auf dem Deutschen Rheumatologiekongress DGRh 2021, 15.-18.09.2021:

„Baseline calprotectin and visfatin levels predict radiographic spinal progression after 2 years in ankylosing spondylitis patients on TNF inhibitor therapy“

Judith Rademacher, Mark Siderius, Laura Gellert, Freke R Wink, Maryna Verba, Fiona Maas, Lorraine M Tietz, Denis Poddubnyy, Anneke Spoorenberg and Suzanne Arends

Beitrag im Einzelnen: Die Planung, Etablierung, Durchführung und Auswertung der Experimente zur Bestimmung der Biomarkerkonzentrationen der Biomarker Sclerostin, HMW-Adiponektin, PIINP, OPG und Teile von Visfatin wurden durch mich durchgeführt. Aus den erhobenen Daten sind teils Abbildungen und Tabellen entstanden Zudem war ich an der formale Datenanalyse beteiligt.

Unterschrift, Datum und Stempel des/der erstbetreuenden Hochschullehrers/in

Unterschrift des Doktoranden/der Doktorandin

Lebenslauf

Mein Lebenslauf wird aus datenschutzrechtlichen Gründen in der elektronischen Version meiner Arbeit nicht veröffentlicht.

Publikationsliste

Publikationen:

1. Rademacher J, Siderius M, Gellert L, Wink FR, Verba M, Maas F, Tietz LM, Poddubnyy D, Spoorenberg A, Arends S.

Baseline serum biomarkers of inflammation, bone turnover and adipokines predict spinal radiographic progression in ankylosing spondylitis patients on TNF inhibitor therapy.

Semin Arthritis Rheum. 2022 Feb 2;53:151974. doi: 10.1016/j.semarthrit.2022.151974. Epub ahead of print. PMID: 35150984.

Beiträge auf wissenschaftlichen Kongressen:

2. **Posterpräsentation auf dem ACR Annual Meeting 2020, virtual, 5.-9.11.2020:**

“Baseline Serum Biomarker Levels Predict Spinal Radiographic Progression in Ankylosing Spondylitis Patients on TNF Inhibitor Therapy”

Judith Rademacher, Mark Siderius, Laura Gellert, Freke R Wink, Maryna Verba, Fiona Maas, Lorraine M Tietz, Denis Poddubnyy, Anneke Spoorenberg and Suzanne Arends

3. **Posterpräsentation auf dem Annual European Congress of Rheumatology EULAR 2021 02.06.-05.0.6.2021**

„Baseline calprotectin and visfatin levels predict radiographic spinal progression after 2 years in ankylosing spondylitis patients on TNF inhibitor therapy“

Judith Rademacher, Mark Siderius, Laura Gellert, Freke R Wink, Maryna Verba, Fiona Maas, Lorraine M Tietz, Denis Poddubnyy, Anneke Spoorenberg and Suzanne Arends

4. **Posterpräsentation auf dem Deutschen Rheumatologiekongress DGRh 2021, 15.-18.09.2021:**

„Baseline calprotectin and visfatin levels predict radiographic spinal progression after 2 years in ankylosing spondylitis patients on TNF inhibitor therapy“

Judith Rademacher, Mark Siderius, Laura Gellert, Freke R Wink, Maryna Verba, Fiona Maas, Lorraine M Tietz, Denis Poddubnyy, Anneke Spoorenberg and Suzanne Arends

Danksagung

Zunächst möchte ich mich bei meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. Poddubnyy für die Möglichkeit der Durchführung der Promotion in seiner Arbeitsgruppe, die Bereitstellung des Themas und der Daten und Materialien der GLAS-Kohorte, sowie die geduldige Unterstützung in allen Belangen bei der Promotion bedanken.

Insbesondere möchte ich mich auch bei Dr. Judith Rademacher für die Betreuung meiner Promotion bedanken. Die stets hilfreichen Ratschläge, eine immer schnelle Erreichbarkeit und Motivation für die nächsten Schritte haben mich sehr bei der Fertigstellung unterstützt.

Für die große Unterstützung bei den Laborexperimenten, die Weitergabe von viel praktischem Wissen und die angenehme Zusammenarbeit möchte ich mich bei Martina Seipel bedanken. Meiner Mitdotorandin Dr. Lorraine Tietz möchte ich für Beratung und wissenschaftlichen Austausch danken.

Zudem gilt mein Dank den Koautorinnen des publizierten Papers für die Unterstützung bei der Auswertung und für die Probengewinnung. Mein besonderer Dank gilt hier auch den PatientInnen der GLAS-Kohorte für ihre Teilnahme an der Studie.



CharitéCentrum für Human- und Gesundheitswissenschaften

Charité | Campus Charité Mitte | 10117 Berlin

Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE)

Direktor: Prof. Dr. Geraldine Rauch

Postanschrift:
Charitéplatz 1 | 10117 Berlin
Besucheranschrift:
Reinhardtstr. 58 | 10117 Berlin

Tel. +49 (0)30 450 562171
geraldine.rauch@charite.de
<https://biometrie.charite.de/>



Name, Vorname: Gellert, Laura
Emailadresse: laura.gellert@charite.de
Matrikelnummer: 220713
PromotionsbetreuerIn: Prof. Dr. Denis Poddubnyy
Promotionsinstitution / Klinik: Klinik für Gastroenterologie,
Infektiologie und Rheumatologie

Bescheinigung

Hiermit bescheinige ich, dass Frau *Laura Josephine Gellert* innerhalb der Service Unit Biometrie des Instituts für Biometrie und klinische Epidemiologie (iBikE) bei mir eine statistische Beratung zu einem Promotionsvorhaben wahrgenommen hat. Folgende Beratungstermine wurden wahrgenommen:

- Termin 1: 17.08.2021
- Termin 2: 27.09.2021

Folgende wesentliche Ratschläge hinsichtlich einer sinnvollen Auswertung und Interpretation der Daten wurden während der Beratung erteilt:

- Auswahl des Korrelationsmaßes (Spearman vs. Pearson)
- ROC-Analyse für die Bewertung der Vorhersagekraft nutzen
- Interpretation der Koeffizienten im Rahmen der logistischen Regression

Diese Bescheinigung garantiert nicht die richtige Umsetzung der in der Beratung gemachten Vorschläge, die korrekte Durchführung der empfohlenen statistischen Verfahren und die richtige Darstellung und Interpretation der Ergebnisse. Die Verantwortung hierfür obliegt allein dem Promovierenden. Das Institut für Biometrie und klinische Epidemiologie übernimmt hierfür keine Haftung.

Datum: 21.02.2022

Name des Beraters: Lukas Mödl

Unterschrift BeraterIn, Institutsstempel

